

4(74)2013

- Вірусні діареї
- ВІЛ-інфекція
- HCV-інфекція
- Протозоози
- Паразитарні інвазії
- Туберкульоз

4(74)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 (Бидґощ, Польща),
О.А. Голубовська (Київ),
А.Л. Гураль (Київ),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
О.К. Дуда (Київ),
І.А. Зайцев (Донецьк),
О.М. Зінчук (Львів),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
В.М. Козько (Харків),
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. Хомак (Харків),
В.П. Ширококов (Київ),
А.М. Щербінська (Київ),
О.О. Ярош (Київ).

Всеукраїнський науково-практичний
медичний журнал

Заснований у листопаді 1994 року
Виходить з 1995 року щоквартально

Свідоцтво 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

Журнал включено до міжнародної наукометричної бази Google Scholar

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Журнал
«Інфекційні хвороби».
Медуніверситет.
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА
Тел.: (0352) 52-47-25.
E-mail: infecdiss@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 № 5 від 29.10.2013 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 29.10.2013 р.

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

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

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

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Малий В.П., Романцов М.Г. (Харків, Санкт-Петербург, Росія)

Вірусні діареї

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Марієвський В.Ф., Доан С.І. (Київ)

Визначення перспективних напрямків протидії ВІЛ-інфекції у сучасній епідемічній ситуації

Гойдик В.С., Гойдик Н.С., Гоженко А.І. (Одеса)

Можливості прогнозування виникнення запального синдрому відновлення імунної системи на тлі початку високоактивної антиретровірусної терапії

Капустін Ю.М., Жандарова Н.О. (Київ)

Визначення впливу генетичного поліморфізму IL28B на перебіг HCV-інфекції

Малиш Н.Г., Чемич М.Д., Коваленко О.І. (Суми)

Сучасні особливості епідемічного процесу сальмонельозу

Деркач С.А., Коцар О.В., Воронкіна І.А., Крилова І.А., Габишева Л.С., Тонкошкур Т.І., Хірна Т.В. (Харків)

Поширеність метициліностійких штамів стафілококу серед позастаціонарних хворих з гнійно-запальними захворюваннями

Подаваленко А.П., Чумаченко Т.О., Шевченко Л.В., Тонкошкур Т.І., Бідненко Л.М. (Харків, Луганськ)

Епідеміологічні особливості менінгококової інфекції у східних областях України

Задирака Д.А., Рябоконь О.В. (Запоріжжя)

Динаміка клініко-лабораторних показників і функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на серозні менінгіти на тлі лікування мебікаром

Ліпковська І.В. (Одеса)

Особливості перебігу маніфестної форми хронічної стадії токсоплазмозу

Ревенко Ж.А. (Чернівці)

Зміни гормональної регуляції дефінітивного хазяїна у відповідь на паразитарну інвазію

Захарчук О.І. (Чернівці)

Серо-епідеміологічна характеристика токсокарозної інвазії у дітей на Буковині

Ковальчук А.О. (Тернопіль)

Шляхи підвищення рівня епідеміологічної безпеки на етапі отримання донорського шкірного субстрату у хворих з опіками

Колодій С.А. (Вінниця)

Детекція збудника туберкульозу прискореним методом

CONTENTS

EDITORIAL

Maly V.P., Romantsov M.H. (Kharkiv, Saint-Peterburg, Russia)

5 Viral Diarrheas

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Mariyevsky V.F., Doan S.I. (Kyiv)

17 Determining of the Future Trends of HIV-Infection counteraction in the Present Epidemiological Situation

Hoydyk V.S., Hoydyk N.S., Hozhenko A.I. (Odesa)

22 Possibilities of Inflammatory Syndrome Origin Prognostication of Proceeding in Immune System on Background of High-Activity Antiretroviral Therapy Beginning

Kapustin Yu.M., Zhandarova N.O. (Kyiv)

26 Determining the Influence of IL28B Gene Polymorphism on the Course of HCV-Infection

Malys N.H., Chemych M.D., Kovalenko O.I. (Sumy)

30 Modern Features of the Epidemic Process of Salmonellosis

Derkach S.A., Kotsar O.V., Voronkina I.A., Krylova I.A., Habysheva L.S., Tonkoshkur T.I., Khirna T.V. (Kharkiv)

36 Methicillin-Resistant Cultures of Staphylococcus Prevalence in Outpatients with Purulent-Inflammatory Diseases

Podavalenko A.P., Chumachenko T.O., Shevchenko L.V., Tonkoshkur T.I., Bidnenko L.M. (Kharkiv, Luhansk)

42 Epidemiological Features of Meningococcal Infection in East Regions of Ukraine

Zadyraka D.A., Ryabokon O.V. (Zaporizhzhya)

46 Dynamic of Cliniko-Laboratory Parameters and Functional Condition of Vegetative Nervous System at Patients with Serous Meningitis in Treatment by Mebicarum

Lipkovska I.V. (Odesa)

51 Course Features of Chronic Stage Toxoplasmosis Manifest Form

Revenko Zh.A. (Chernivtsi)

57 Changes in Hormonal Regulation of Definitive host Response to Parasitic Infestations

Zakharchuk O.I. (Chernivtsi)

60 Sero-Epidemiological Characteristics Invasion Toxocariasis in Children Bukovyna

Kovalchuk A.O. (Ternopil)

64 Ways of Increase of Epidemiology Strength Security on the Stage of Receipt of Donor Skin Substrate for Patients with Burns

Kolodiy S.A. (Vinnytsya)

68 Detection of Tuberculosis Agent by Speed-Up Method

ЗМІСТ

- Шальмін О.С., Разнатовська О.М. (Запоріжжя)*
Методи діагностики стану імунної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень залежно від типу специфічного процесу
- Матвєєва С.Л. (Харків)*
Вміст селену, тиреоїдний статус і цитокиновий баланс у хворих на туберкульоз легень
- Тодоріко Л.Д., Герман А.О., Сливка В.І., Степаненко В.О. (Чернівці)*
Тиреоїдна та глюкокортикоїдна функції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень
- Синіцин Б.Ф. (Сімферополь)*
Специфічний антиген у псоріатичних сквамозних елементах як наслідок неефективності аутоімунних гуморальних реакцій

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- Міронов А.Н., Супотницький М.В., Лебединська Е.В. (Москва, Росія)*
Феномен антитілозалежного посилення інфекції у вакцинованих і перехворілих (частина I)
- Морозова О.В. (Харків)*
Мікробний фактор у проблемі хронізації та персистензації інфекційного процесу
- Незгода І.І., Онофрійчук О.С., Холод Л.П. (Вінниця)*
Синдром Незелофа в практиці лікаря-інфекціоніста
- Дудник С.В., Варфоломєєва Ю.В., Терещенко В.В., Партоєва О.Г., Трюханова Т.І. (Кривий Ріг Дніпропетровської обл.)*
Досвід бактеріологічного дослідження криптококозу

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

- До 85-річчя відомого вченого, професора Михайла Борисовича Тітова
- Світлій пам'яті професора Юрія Леонідовича Волянського
- Івахів О.Л. (Тернопіль)*
Конференція інфекціоністів в Алушті

CONTENTS

- Shalmin O.S., Raznatovska O.M. (Zaporizhzhya)*
72 Methods of Diagnosis of the Immune System State in Patients with Chemoresistant Pulmonary Tuberculosis Depending on the Specific Process
- Matveyeva S.L. (Kharkiv)*
74 Selenium Level, Thyroid State and Cytokines Balance in Tuberculosis Patient
- Todoriko L.D., Herman A.O., Slyvka V.I., Stepanenko V.O. (Chernivtsi)*
78 Thyroid and Glucocorticoid Functions in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis
- Synitsyn B.F. (Simpheropol)*
81 Specific Antigen in Psoriatic Squamotic Elements as a Result of Autoimmune Humoral Reactions Ineffectiveness

REVIEWS AND LECTURES

- Mironov O.M., Supotnitsky M.V., Lebedynska O.V. (Moscow, Russia)*
86 The Phenomenon of Antibody-Dependent Enhancement of Infection in Vaccinated and Convalescents (Part I)
- Morozova O.V. (Kharkiv)*
93 Microbial Factor in the Problem of Chronic and Persistent Infectious Process
- Nezhoda I.I., Onofriychuk O.S., Kholod L.P. (Vinnytsya)*
97 Nezelof Syndrom in Medical Infectious Practice
- Dudnyk S.V., Varfolomeyeva Yu.V., Tereshchenko V.V., Partoyeva O.H., Trukhanova T.I. (Kryvy Rih Dnipropetrovsk region)*
102 The Experience of Cryptococcal Bacterial Research

JUBILEES AND EVENTS

- 106 To 85 Anniversary of Known Scientist, Professor Mykhaylo Borysovych Titov
- 107 To Blessed Memory of Professor Yuriy Leonidovych Volyansky
- Ivakhiv O.L. (Ternopil)*
109 Conference of Infectionists in Alushta

© Малий В.П., Романцов М.Г., 2013
УДК 616.34-008.314.4-022.7

В.П. Малий, М.Г. Романцов

ВІРУСНІ ДІАРЕЇ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Північно-Західний державний медичний університет ім. І.І. Мечникова (Санкт-Петербург, Росія)



Згідно з даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється до 180 млн діарейних захворювань вірусної етіології, при цьому летальність від них досягає більше 0,5 млн дітей на рік. Однією із серйозних проблем є вірусні ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у хворих із послабленим імунітетом, в першу чергу в реципієнтів кісткового мозку та інших органів, у пацієнтів, що отримують хіміотерапію, ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД.

Спектр вірусних агентів, що спричиняють клініку гострого гастроентериту, постійно розширюється, і він представлений у цій публікації. Відображені клінічні, епідеміологічні та патогенетичні особливості вірусних діарей, принципи терапії.

Ключові слова: вірусні діареї, гастроентерит вірусний, ротавірусна інфекція, секреторна діарея, каліцивіруси, норовіруси.

Діарея вірусна – група гострих кишкових інфекцій (ГКІ), що спричинюється різними вірусами, характеризується симптомами інтоксикації, ураженням ШКТ у вигляді гастроентериту й ентериту, у ряді випадків – ураженням верхніх дихальних шляхів (ВДШ).

Відомо більше 200 збудників, що належать до 12 родин РНК- і ДНК-вірусів, які здатні реплікуватись у

тканинах і органах ШКТ. Більшість з них при цьому не викликають клінічної симптоматики ГКІ. Вони використовують ШКТ у якості вхідних воріт і спричиняють ураження ЦНС та інших органів, розвиток системних захворювань (кір, цитомегаловірусна інфекція, СНІД).

Окрему групу складають ентеротропні віруси, які реплікуються в епітеліальних клітинах ШКТ, викликають їх деструкцію та розвиток ентеритних синдромів: діареї, блювання, зневоднення.

До ентеротропних вірусів відносять віруси таких чотирьох груп.

- Двониткові ДНК-вмісні: *Adenoviridae* (грец. *adenos* – залоза), рід *Adenovirus*.
- Однониткові ДНК-вмісні: родина *Parvoviridae* (лат. *parvus* – крихітний), рід *Parvovirus*.
- Двониткові РНК-вмісні: родина *Reoviridae* (*respiratory enteric orphans*), рід *Reovirus* (*Orthorheovirus*), рід *Orbivirus* (лат. *orbis* – кільце) і рід *Rotavirus* (лат. *rota* – колесо).
- Однониткові («плюс-нитка») РНК-вмісні: родина *Astroviridae*, рід *Astrovirus*; родина *Caliciviridae*, роди *Norovirus* і *Sapovirus*; родина *Coronaviridae*, роди *Coronavirus* і *Torovirus*; родина *Picornaviridae*, роди *Enterovirus*, *Parechovirus*, *Kobuvirus* (*Auru*).

Провідне місце в етіології вірусних діарей займають рота- і норовіруси. Ротавірусна інфекція (РВІ) є провідним чинником ГКІ серед дітей молодшого віку в усьому світі.

У зв'язку з постійним розширенням та вдосконаленням методів діагностики, що дозволяють ідентифікувати віруси, які є причиною ГКІ, в останні роки значно зросла кількість вірусних гастроентеритів, обумовлених астро- й ін. ентеротропними вірусами.

Спектр вірусних гастроентеритів етіологічно постійно розширюється. В останні роки доведено, що разом з ротавірусами, каліцивірусами, аденовірусами, астровірусами, реовірусами й кишковими коронавірусами до етіології гострих гастроентеритів мають відношення торовіруси, пареховіруси, агент *Auru*.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Клінічними та епідеміологічними особливостями вірусних діарей є:

- гострий початок захворювання з швидко прогресуючим ексикозом;
- швидке розповсюдження в осередках;
- висока стійкість до факторів зовнішнього середовища й висока контагіозність;
- безсимптомне носійство й тривале виділення інфекта після клінічного одужання;
- не виключається можливість аерозольного поширення інфекції.

Ротавірусна інфекція – гостра інфекційна хвороба, спричинена гастроентеритними ротавірусами, проявляється ентеритом, який часто поєднується з блювотою, вираженими симптомами інтоксикації, короткочасною лихоманкою, характерними змінами слизової оболонки ротоглотки.

Етіологія. Збудник хвороби – РНК-геномний вірус роду *Rotavirus* родини *Reoviridae*, з відносно гладкою поверхнею, який має широке розповсюдження. Родову назву він отримав через схожість віріонів з маленькими колесами. За антигенними властивостями ротавіруси підрозділяються на 9 серотипів: захворювання у людини викликають серотипи 1-4 і 8-9, інші серотипи (5-7) виділяють у тварин. Ротавіруси тварин не патогенні для людини.

Усі вивчені ротавіруси характеризуються спільністю внутрішнього капсиду. Видова антигенна специфічність визначається антигенами зовнішнього капсиду. Розміри вірусних частинок складають 65-75 нм і добре ідентифікуються при електронній мікроскопії. У збудника виявляють серцевину діаметром 38-40 нм з чітко окресленими трьома капсидами (білковими оболонками – зовнішньої, середньої, внутрішньої) навколо серцевини.

Серцевина містить внутрішні білки й генетичний матеріал, що представлений дволанцюговою фрагментованою РНК, яка має 11 сегментів (генів). У цьому полягає унікальність РНК. Білки внутрішнього капсидного шару забезпечують реплікацію геномних РНК і формування мРНК, а структурні білки середнього та/або зовнішнього шару капсиду захищають вірусний геном і володіють антигенною активністю. Наявність фрагментованого РНК-генома й широка циркуляція ротавірусів серед людей і різних тварин, у тому числі сільськогосподарських, забезпечує існування феномена генетичної рекомбінації (реасортації) генів і необмежене утворення нових патогенних для людини штамів.

З урахуванням групоспецифічних антигенів, які представлені білками внутрішнього капсиду, всі ротавіруси в людини підрозділяються на сім груп: А, В,

С, D, E, F, G [1]. Існують територіальні відмінності в поширенні антигенних типів ротавірусів, що є важливим для вибору вакцини та оцінювання результатів вакцинопрофілактики [2].

Більше 90 % ротавірусів, що патогенні для людини, належать до групи А, в якій виділяють 3 підгрупи і не менше 9 сероварів. Зокрема, вони підрозділяються на G- і P-субтипи по білках зовнішнього капсиду VP4 (P-тип) і VP7 (G-тип). Ідентифіковано 20 P-типів ротавірусів, із яких 10 патогенні для людини, і 14 G-типів (серед людей циркулюють 10). Більшість випадків ротавірусної інфекції обумовлено чотирма G-типами ротавірусів групи А: G1-G4, які поширені повсюдно. Протягом багатьох років повсюдно домінував G1-генотип, однак в останні роки в окремих країнах стали переважати інші G-типи ротавірусів, зокрема серотипи G2, G3 або G9. Встановлено, що серотип G6 рідко спричиняє ротавірусний гастроентерит у людини [3, 4].

Генотипування позитивних ізолятів ротавірусів дозволило встановити циркуляцію в Україні вірусів G1-G4, G9 та G12 типів серед дитячого населення країни в зимово-весняний період. Серед P-типів частіше всього виділяються P4 і P8. Найбільш розпоширеними комбінаціями G- і P-типів є G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, які найбільш часто викликають розвиток ротавірусної діареї.

Ротавіруси стійкі до факторів зовнішнього середовища: витримують дію ефіра, хлороформа, ультразвуку, їх не руйнує багаторазове заморожування, вони чутливі до 95 % етанолу, кип'ятіння, дії кислот і лугів [5, 6]. На різних об'єктах довкілля вони зберігають життєздатність від 10-15 діб до 1 міс., у фекаліях – до 7 міс. У водопровідній воді при 20-40 °C збудники зберігаються більше 2 міс., на овочах при 4 °C – 25-30 діб.

Епідеміологія. Джерелом збудника при РВІ є тільки людина. Особливу епідемічну небезпеку становлять хворі люди з легким і стертим перебігом хвороби, які вважають себе здоровими й рідко звертаються за медичною допомогою, а також носії інфекції.

У довкілля віруси виділяються із сечею й фекаліями, а також виявляються в слині хворих людей. Збудник з'являється в фекаліях за 48 год до перших клінічних симптомів або одночасно з початком хвороби. Його виділення досягає максимальних показників на 3-6-й день хвороби. У цей період в 1 мл фекалій міститься до 10^{10} вірусних частинок. Виділення вірусу в 70 % дітей триває до 20 днів від початку хвороби, у 20 %, на тлі імунodefіциту, цей період становить понад 30 днів, а іноді на тлі хронічної тривалої діареї він може тривати до 66-450 днів [5,

7]. Особливу небезпеку становить безсимптомне виділення вірусу у зовні здорових носіїв. Рівень вірусоносійства в дітей становить від 1,5 до 9 % [5, 8]. Серед дорослого населення на ротавірусний гастроентерит припадає від 3 до 40 % всіх кишкових розладів.

Механізм передачі РВІ – фекально-оральний, який реалізується харчовим, водним і контактано-побутовим шляхами. Факторами передачі збудника є вода, харчові продукти, що контаміновані ротавірусами, а також забруднені руки та предмети побуту.

Важливим фактором передачі інфекції є вода, забруднення якої може викликати великі епідемії, що перебігають по типу класичних водних спалахів. В епідемічний процес при цьому залучаються особи всіх вікових груп, а при обстеженні населення виявляється велика кількість носіїв. З харчових продуктів найбільш небезпечними факторами передачі є молоко й молочні продукти. Описані харчові спалахи ротавірусного гастроентериту.

На сьогодні більше уваги приділяється контактано-побутовому шляху передачі інфекції, особливо у новонароджених. Така передача відбувається найчастіше в сім'ях, місцях колективного мешкання людей при недотриманні санітарно-гігієнічних правил. Ротавіруси викликають 10-48 % усіх внутрішньолікарняних ГІІ, переважно в дитячих стаціонарах [9, 10]. Особливістю спалахів РВІ при контактано-побутовому шляху передачі є те, що в умовах надзвичайно високої обмеженості довкілля особливе значення набуває пил як фактор передачі інфекції [11]. Більшість дослідників схиляється до визнання можливості аспіраційного механізму інфікування ротавірусною інфекцією. При виникненні блювання ймовірно вторинне інфікування ВДШ і розповсюдження інфекції повітряно-крапельним шляхом.

Ротавірусний гастроентерит є висококонтагіозним захворюванням. Сприйнятливість людей до РВІ висока і досягає 25-70 %.

Для РВІ характерним є циклічний перебіг епідемічного процесу. Вона характеризується зимово-весняною сезонністю з піком у січні-лютому. Це пов'язано зі скупченістю, тривалими контактами, а також з неякісним вологим прибиранням приміщень. В умовах великого міста відзначається спорадична захворюваність, яка різко зростає в період сезонного підйому й знижується майже до повного зникнення влітку.

При виникненні спалахів широке розповсюдження збудника серед населення забезпечується винятково високою активністю контактано-побутового шляху передачі ротавірусу, його високою контагіозністю,

стійкістю в довкіллі, величезною кількістю збудника, що виділяється хворими й носіями. Спорадичні випадки РВІ відзначаються також і влітку, але, як правило, під час похолодання. Допускається, що влітку, на відміну від зими, циркулюють інші штами.

При антигенній та генетичній різноманітності циркулюючих штамів вірусу зазвичай домінує один із серотипів до того моменту, коли його активну циркуляцію призупиняє зростаючий рівень популяційного імунітету населення [12]. Потім услід формується новий цикл, що викликається іншим типом вірусу, і це загострює епідемічний процес, що проявляється підвищенням захворюваності населення, яке не має антитіл уже до другого штаму.

Патогенез. Ротавіруси проникають в організм людини ентеральним, можливо й аерогенним шляхами. Наявність у збудників білкових капсидів робить їх дуже стійкими до дії кислого середовища шлунка, жовчі й протеолітичних ферментів. Останні ще й здатні активізувати віруси – це так званий феномен протеолітичної активізації. У зв'язку з цим ротавіруси без перешкод досягають тонкої кишки.

При попаданні в кишечник патогенного для людини ротавірусу через 30 хв після зараження починається його проникнення переважно в функціонально зрілі апікальні клітини тонкої кишки.

Ротавіруси тропні до клітин циліндричного епітелію, який розташовується на ворсинках у дванадцятипалій кишці та верхніх відділах тонкого кишечника, тому в перші доби хвороби ротавіруси проникають в епітеліоцити їхніх ворсинок, що залежить від стану кислотності ШКТ, наявності інгібітора трипсину (останній необхідний для активної репродукції ротавірусів), кількості функціонально незрілих епітеліоцитів (у них відсутні рецептори для проникнення ротавірусів).

Встановлено, що репродукція ротавірусів у диференційованих ентероцитах після проникнення призводить до руйнування останніх і злущування в просвіт кишки і, як наслідок, верхівки ворсинок оголюються, набухають, змінюють форму, коротшають, глибина крипт збільшується. Руйнування ентероцитів через розмноження ротавірусів призводить до прискореної мітотичної активності клітин, які не встигають диференціюватися й надходять структурно й функціонально незрілими. На відміну від юних ентероцитів зрілі клітини володіють дицукридазною активністю – розщепляють дицукриди.

Ураження ентероцитів (інвазивне й токсичне) і заміна їх функціонально незрілими клітинами веде до порушення синтезу ентероцитами травних ферментів. У першу чергу страждає продукція ферментів, що

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

розщеплюють вуглеводи, головним чином лактази. Це веде до вторинної лактазної недостатності, яка, як вважалося раніше, є основним механізмом розвитку діареї та зневоднення. Виникнення дицукридазної недостатності веде до накопичення нерозщеплених дицукридів, які мають високу осмотичну активність. Це обумовлює порушення всмоктування води з фекалій в товстій кишці та підвищення осмотичного тиску, що залучає рідину із тканин і веде до подальшого зневоднення організму, збільшується моторно-евакуаторна діяльність кишечника [7, 13]. Розвиток процесу підсилюється тим, що в товстій кишці моноцукриди під дією нормальної мікрофлори перетворюються на низькомолекулярні жирні кислоти й ще збільшують осмотичний тиск, що веде до подальшого зневоднення організму.

Інформація останніх років показує, що первинний розвиток діареї також обумовлюється білком NSP4, який проявляє себе як бактерійний ентеротоксин, порушуючи внутрішньоклітинний йонний обмін кальцію, натрію, хлору, води, і діє на закінчення первинних клітин [14]. Ці процеси ведуть до внутрішньоклітинного накопичення йонів кальцію, що викликає виведення йонів калію, натрію, хлору й води в просвіт кишечника. Порушення йонного обміну й накопичення чужорідних для організму хазяїна протеїнів, необхідних для формування вірусних часток, приводить до злущування ентероцитів. Існують докази участі й інших білків у розвитку діареї цього генезу.

Прийчини розвитку катарального синдрому при РВІ досі залишаються нез'ясованими. Деякі автори вважають, що катаральний синдром обумовлений безпосередньою дією ротавірусів на епітеліоцити ВДШ.

Припинення діареї і клінічне одужання пов'язують з повною заміною зрілих ентероцитів функціонально незрілими епітеліоцитами, до яких не відбувається прикріплення ротавірусів. Локалізація подальшого персистування вірусів та механізм їх адаптації до факторів імунітету організму хазяїна, що сприяють тривалому виділенню ротавірусів після клінічного одужання, невідомі.

Провідну роль в інфекційному процесі відіграє секреторний IgA, який з самого початку підвищується в кишечнику й забезпечує захист на початку хвороби. Через кілька днів у сироватці крові з'являються специфічні IgM, а з 2-3-го тиж. – IgG. Накопичення специфічних IgG сприяє звільненню організму від вірусу. Формується стійкий імунітет. Наявність специфічних антитіл не захищає від інфекції, але забезпечує її легший перебіг та швидку елімінацію вірусу.

Патологічна анатомія. При гістологічному дослідженні слизової оболонки шлунка виявлено, що пер-

ший тиждень захворювання характеризується розвитком гострого катару слизової й застійного повнокрів'я капілярів, помірним серозним набряком тканин, лімфоцитарною та еозинофільно-лейкоцитарною інфільтрацією власної оболонки й значним ушкодженням клітинних елементів головних залоз шлунка.

Патологічні зміни тонкої кишки виявляються в скороченні ворсинок і заміщенні циліндричних епітеліальних клітин кубоподібними або плоскими клітинами. Келихоподібні клітини залишаються незміненими й не інфікуються.

До пізніших змін належать поява на слизовій оболонці кишки ділянок, що позбавлені ворсинок. При мікроскопії матеріалів від хворих виявлені атрофовані ворсинки епітелію слизової оболонки тонкої кишки (ентеропатія) та інфільтрація *lamina propria* лімфоцитами й плазматичними клітинами [15]. При електронній мікроскопії можна виявити ротавіруси. Через 4-8 тиж. слизова оболонка тонкої кишки повністю відновлюється.

Клініка. Ротавірусна інфекція може проявлятися в різних клінічних формах. Залежно від рівня ураження ШКТ вона перебігає у вигляді *гастриту, гастроентериту або ГЕК*. Для гастритної форми характерними є всі ознаки хвороби, за винятком діареї.

Ротавірусний гастроентерит характеризується циклічним перебігом, в якому виділяють інкубаційний період, початковий, розпалу й період реконвалесценції (табл. 1).

Тривалість інкубаційного періоду коливається від 15 год до 3-5 днів, але, як правило, не перевищує 48 год, у рідких випадках досягає 7 діб.

Початок хвороби зазвичай гострий. У ряді випадків захворювання починається поступово з продромальних симптомів (загальна слабкість, нездужання, біль голови, озноб). Основні клінічні симптоми розвиваються протягом 12-24 год, коли одночасно підвищується температура тіла, з'являється повторна блювота й діарея. Наявність такої тріади симптомів дозволила деяким фахівцям охарактеризувати РВІ як DFV-синдром (діарея, лихоманка, блювота).

Температура тіла майже у всіх дітей підвищується до 38-39 °С і більше, для дорослих підвищення температури не є характерним.

Блювота є постійною ознакою хвороби, кардинальним симптомом, у дорослих виникає без попередньої нудоти, блювотні маси рясні, з домішками їжі й слизу. У більшості випадків блювота повторюється 3-4 рази й вже припиняється протягом першої доби, лише у 8 % хворих вона може зберігатися до 2-3-го дня хвороби. В дітей блювота продовжується протягом 2-3 діб, часто вона виникає після прийому

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

води й їжі. Важливо відмітити, що початок хвороби з блювоти або її поєднання з діареєю характерний для тяжких випадків хвороби, в легших випадках можливе появлення тільки діареї.

Діарея спостерігається практично у всіх хворих і носить характер осмотичної. Випорожнення у більшості випадків рясні, водянисті (75-80 %), жовтого або жовто-зеленуватого кольору, пінясті, з різким запахом. У деяких випадках на початку хвороби випорожнення мають мутновато-біле забарвлення й за зовнішнім виглядом нагадують такі в хворих на холеру. Частота випорожнень залежно від тяжкості

коливається від 5 до 15 разів на добу й більше. Чим більш водянисті й рясні випорожнення, тим тяжчий стан хворого. У випадку легкого перебігу хвороби вони можуть бути кашкоподібними, менш рясними, мати природний колір. Патологічні домішки в фекаліях при неускладненій формі РВІ не спостерігаються. Слід відмітити, що поклики до дефекації виникають раптово й носять імперативний характер, супроводжуються гучним бурчанням і болями в животі. Після дефекації хворі відчувають полегшення. Несправжніх покликів при ротавірусному гастроентериті не буває.

Таблиця 1

Клініко-патогенетична схема розвитку ротавірусного гастроентериту

Період хвороби	Основні клінічні симптоми	Гастроентеритичні порушення	Морфологічні зміни
Початковий	Поступовий початок (15 %) з продромальних симптомів Гострий початок (85 %) з появи діареї, блювоти, помірного болю переважно у верхній ділянці живота, метеоризм Катаральні явища слизових оболонок ВДШ Можливе підвищення температура тіла Нормоцитоз, лейкопенія або лейкоцитоз	Розмноження вірусів у епітелії тонкого кишечника Руйнування ентероцитів, розвиток дицукридазної недостатності Накопичення нерозщеплених вуглеводів Вірусний білок NSP4 виявляє себе як бактерійний ентеротоксин	Запалення слизової оболонки тонкої кишки Укорочення ворсинок із заміщенням циліндричних епітеліальних клітин кубоподібними або плоскими клітинами Лімфоцитарна інфільтрація <i>lamina propria</i>
Розпалу	Посилення діареї, нудоти, блювоти, болю в животі Слабкість, біль голови, адинамія, нестривале підвищення температура тіла до 38-39 °С, переважно в дітей Гіперемія й зернистість слизових оболонок м'якого піднебіння, дужок та язичка Зневоднення. Зниження артеріального тиску, тенденція до брадикардії Протеїнурія, мікрогематурія, олігурія, нормоцитоз або лейкоцитоз	Розвиток гіперосмолярності й секреторної діареї Можливий розвиток гострої недостатності кровообігу по периферичному типу Можлива ГНН функціонального характеру	Запалення слизової оболонки шлунка з ураженням клітинних елементів головних шлункових залоз
Реконвалесценції	Поступове зникнення проявів хвороби Тривалість хвороби 8-10 днів	Відновлення функції кишечника	Ослаблення катарального запалення слизової оболонки тонкої кишки, гістіоцитарна реакція стромы Повне відновлення слизової оболонки через 4-8 тиж.

Болі в животі на фоні діареї, як правило, відмічаються з самого початку хвороби (35-80 %). Слабкі, постійні болі виникають в 2-3 рази частіше, ніж сильні, переймоподібні. Зазвичай вони локалізуються в епігастральній, параумбілікальній ділянках. Рідше болі не мають певної локалізації, будучи дифузними й ниючими. Але в дітей вони можуть бути досить сильними й носити характер гострої кольки. Особливої уваги заслуговують постійні болі в

правій половині живота, які нерідко доводиться диференціювати з гострими хірургічними захворюваннями.

Метеоризм у хворих на ротавірусний гастроентерит є досить частим явищем, адже в його основі, як відмічалось, лежить ферментативна недостатність тонкого кишечника, а також підшлункової залози, при цьому порушується розщеплення вуглеводів із наступним розвитком бродильної диспепсії.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Збільшення печінки та селезінки не властиво для РВІ, але інколи вони можуть збільшуватися, особливо в дітей з тяжкою формою інфекції з розвитком синдрому цитолізу [16].

Розвиток діареї та інші диспепсичні явища супроводжуються в більшості хворих симптомами загальної інтоксикації, на що вказують загальна слабкість, адинамія, несильні болі голови.

Інтоксикаційний синдром характеризується значними змінами показників гомеостазу, в тому числі гемореологічних та гемодинамічних, що веде до зниження перфузії тканин й розвитку гіпоксії і ацидозу. Ці порушення можуть загрожувати життю хворих, у першу чергу дітей [1]. Наявність ацетонемічного синдрому поглиблює тяжкість токсикозу й ексикозу і зустрічається в 66 % дітей [17]. На фоні цього синдрому багаторазова блювота спостерігається значно частіше [18].

Уже в початковій фазі гострого періоду ротавірусного гастроентериту розвивається синдром зневоднення, або ексикозу.

В останні роки з'явилися повідомлення про ураження нервової системи при РВІ. Причому ротавірусна РНК була знайдена в цереброспінальній рідині таких хворих дітей із судомами. Описані також енцефалопатія, менінгоенцефаліт і менінгоенцефаліт з судомами. Практично у всіх дітей бувають діарея, блювота тощо.

Багато із дослідників, описуючи клінічні ознаки РВІ, поряд із синдромом гострого гастроентериту відмічають наявність симптомів ураження ВДШ, які зустрічаються приблизно у 1/2-1/3 хворих протягом перших трьох днів хвороби [19]. У дітей зміни слизової респіраторного тракту зустрічаються частіше, ніж у дорослих, і вони більш виражені.

Збільшення шийних лімфатичних вузлів виникає приблизно в 1/5 захворілих дітей.

Поряд з цим у 1/3 дітей виявляються ознаки риніту або дифузної гіперемії барабанної перетинки. Важливим є те, що серед дітей перших років життя катаральне запалення слизових оболонок ВДШ, ротоглотки й кон'юнктиви зустрічається досить часто – в 67-70 % обстежених, причому в 36-40 % вони передують розвитку кишечної симптоматики [17]. У більшості хворих дітей катаральні явища передують гіпертермії [20].

Тяжкість ротавірусного гастроентериту визначається інтенсивністю діареї і обумовленого нею зневоднення організму, а також виразністю загальної інтоксикації [11]. Існують дані про можливий кореляційний зв'язок визначених серотипів з тяжкістю ротавірусної діареї, хоча цей зв'язок може бути і відсутнім.

Легкий перебіг характеризується погіршенням загального самопочуття, відсутністю порушень діяльності внутрішніх органів, наявністю водянистих або кашкоподібних (частіше) випорожнень до 5 разів на добу. Клінічне одужання настає не пізніше 4-5-го дня хвороби.

Середньотяжкий перебіг характеризується найбільш вираженою клінічною симптоматикою: погіршенням самопочуття, вираженою загальною слабкістю, невеликим зниженням АТ, схильністю до брадикардії, альбумінурією. Частота випорожнень до 10-15 разів на добу, блювота повторна. Прояви зневоднення відповідають I ступеню. Клінічне одужання настає через 5-7 днів.

Тяжкий перебіг характеризується вираженою інтоксикацією з розвитком різкої загальної слабкості, адинамією, апатією. Частота випорожнень перевищує 15 разів на добу. Випорожнення водянисті, рясні, блювота багаторазова, розвиваються зневоднення II-III ступеня, нерідко серцево-судинна та гостра ниркова недостатність.

Вкрай тяжкий перебіг відповідає IV ступеню зневоднення. У хворих виникають безперервні дефекації і рясна блювота, що приводить до стану прострації. Розвиваються гіповолемічний шок, анурія, частота дихання сягає 50-60 за хв. За тяжкістю ексикозу РВІ поступається тільки холері [7, 21].

Ротавірусний гастроентерит, як правило, закінчується одужанням. Летальні наслідки зустрічаються частіше в дітей з тяжким перебігом хвороби, рідко в дорослих. У ВІЛ-інфікованих РВІ перебігає тяжко, з некротоксичним ураженням стінки кишки.

Діагностика. Опорними симптомами для клініко-епідеміологічної діагностики є: зимово-весняна сезонність, групові спалахи захворювання, залучення дітей в епідемічний процес, гострий початок хвороби, симптоми інтоксикації, а також підвищення температури тіла протягом 3 днів, ураження ВДШ, помірні болі переважно в верхніх відділах кишечника, бурчання й здуття живота, поява рясних водянистих або кашкоподібних випорожнень білясто-жовто-сірого кольору, без патологічних домішок із частотою дефекацій від 5 до 15 разів на добу й частіше, одночасна поява рідких випорожнень і блювоти, тривалість хвороби у більшості випадків в межах одного тижня.

Для підтвердження діагнозу використовуються такі методи: електронна й імунно-електронна мікроскопія – еталонний метод лабораторної діагностики, що дозволяє візуально визначити та ідентифікувати ротавірус за морфологічними ознаками; імунологічні або експрес-методи діагностики: імунохроматогра-

фічний аналіз (ІХА), імуноферментний аналіз (ІФА), реакція непрямой гемаглютинації та ін. Ці методи дозволяють визначити вірусні антигени або специфічні антитіла до ротавірусів у фекаліях при утворенні комплексу антиген-антитіло.

В останні роки визначення антигенів ротавірусу здійснюється за допомогою простих і швидких експрес-тестів «CITO TEST ROTA», «CITO TEST ROTA-ADENO» і «CITO TEST ASTRO» фірми «Фармаско», принцип дії яких ґрунтується на ІХА з візуальним обліком результатів тестування. Тести дозволяють досить швидко ідентифікувати збудника й поставити діагноз. ІХА може використовуватися як монотест для підтвердження ротавірусної або астровірусної етіології діареї або ж у комбінації для рота-й аденовірусів. Даний метод діагностики достатньо простий у використанні, не вимагає спеціального обладнання, дозволяє вже за 15 хв поставити діагноз безпосередньо «біля ліжка хворого», за необхідності своєчасно ізолювати пацієнта й призначити адекватне лікування. Використання тестів для первинної діагностики ГКІ проводиться згідно з Наказами МОЗ України № 467 від 23.09.2004 р. та № 158 від 24.03.2006 р.

Визначення вірусної РНК проводиться за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією, електрофорезу в поліакриламідному гелі, методу молекулярної гібридизації (ММГ). Метод ПЛР володіє високою чутливістю й специфічністю, дозволяє визначити геном збудника. Вірусологічний метод призначається для виділення та ідентифікації ротавірусів у культурі клітин з присутністю трипсину. Серологічні методи: реакції зв'язування комплементу, нейтралізації тощо з використанням парних сироваток або визначення специфічних IgM у крові методом ІФА.

У гемограмі у переважної більшості хворих особливих змін немає.

Діарейні захворювання, спричинені іншими вірусами

Каліцивіруси (*Caliciviridae*) як причина розвитку діареї у людей в даний час вже добре відомі. Назва родини походить від лат. *calix* – кубок, які нагадують поглиблення на поверхні віріона, помітні на електронних мікроскопічних світлинах. Родина включає 4 роди, серед яких виділяють *Norovirus* (за назвою прототипного вірусу Норфолк: NV (*Norwalk virus*, вперше відкритий у Норфолку, штат Огайо, США, 1968 р.), *Sappovirus* (за назвою прототипного вірусу Саппоро: SV-Sapporo virus).

Ґрунтуючись на аналізі послідовностей капсидного гену, норовіруси ділять на геногрупи I і II, які можуть інфікувати людину. Останні дослідження

свідчать, що норовірус GI і норовірус GII можна розділити на 14 і 17 генотипів відповідно [22].

Генотипування норовірусів показало поширення в багатьох країнах геногрупи GGII. Передбачається, що широко циркулюючі норовіруси GGII-IV в останні роки володіють селективними перевагами при порівнянні з іншими штамами норовірусів, зокрема, підвищеною інфекційністю й більшою стійкістю у довкіллі. Норовіруси GGII у середньому викликають більш тяжке й тривале захворювання, ніж норовіруси GGI. Розрізняють 8 генотипів збудника.

Норовірусні й саповірусні інфекції за частотою посідають 2-е (14-17 %) місце після ротавірусних серед ГКІ в людей [23, 24]. Норовіруси за поширеністю займають одне з провідних місць у світі серед небактерійних гастроентеритів як у дітей, так і дорослих [25]. Встановлена близькість норовірусів, виділених від людини й свиней. Реєструються спорадичні випадки, осередки в сім'ях і закритих колективах, масові спалахи [4, 26]. В Європі спалахи частіше поширюються в лікарнях (40-50 %) і будинках для людей похилого віку (26-39 %). Так, за період з 1995 по 2000 рр. норовірус став причиною більш ніж 85 % небактерійних гастроентеритів [27]. Описані спалахи на круїзних судах, пов'язані з вживанням устриць і води, в яких збудник зберігається до декількох тижнів і має здатність до розмноження. Норовіруси (як і саповіруси) накопичуються також в ягодах, овочах, птиці й м'ясних продуктах.

Певну роль у передачі інфекції відіграє інфікований персонал харчоблоків.

Механізм передачі норовірусу фекально-оральний, реалізується контактно-побутовим, харчовим і водним шляхами. Як правило, при спалахах в лікувальних установах основним шляхом зараження являється контактно-побутовий, а при масових спалахах домінує харчовий [28].

Саповірус уражає всі вікові групи, але частіше немовлят і дітей молодшого віку. Цей вірус поширений в різних географічних регіонах і становить близько 9 % серед усіх вірусних діарей у дітей молодшого віку. Характерна осінньо-зимово-весняна сезонність, за іншими даними – сезонність не виражена.

Патогенез як норовірусної, так і саповірусної інфекцій вивчений тільки при експериментальній інфекції у волонтерів. Уражається переважно проксимальний відділ тонкої кишки. Норо- і саповіруси розмножуються в зрілих стовпчастих епітеліоцитах кишкових ворсинок, викликають загибель абсорбційних клітин і секрецію рідини клітинами кишкових залоз. Переважання секретуючих процесів над абсорбційними призводить до розвитку діареї. Відзначається

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

зниження ферментативної активності клітин щіткової облямівки й розвиток вторинної дицукридазної недостатності. Морфологічні зміни, що виникають при норо-, рота- й коронавірусних інфекціях, подібні [29].

Інкубаційний період при норо- й саповірусній інфекціях складає від 12 до 24 год, нерідко триває 48 год. Клінічна картина характеризується тріадою симптомів: лихоманкою, блювотою й діареєю.

У типових випадках захворювання перебігає по типу гастроентериту. Початок захворювання гострий, лихоманка нетривала, інтоксикація виражена слабо або помірно. Провідним у клініці є діарейний синдром. Випорожнення з'являються до кінця першої – початку другої доби, носять водянистий характер, іноді з домішкою слизу, без запаху. Частота випорожнень від 2 до 10 разів на добу. Нормалізація їх відбувається на 2-3-ю добу, рідше продовжується до 5-ї доби. Діарея супроводжується болем у животі, у 1/3 хворих відзначається бурчання. Характерним симптомом також є багаторазова блювота. Часто спостерігаються катаральні явища з боку ВДШ і закладеність носа. Клінічна картина інфекції у дорослих схожа з перебігом такої у дітей. Найчастіше страждають діти до 3 років. Захворювання нерідко супроводжується везикулярною екзантемою.

Вся клінічна симптоматика каліцивірусної інфекції обмежується 24-48 год, в окремих випадках необхідна госпіталізація хворих і проведення регідраційної терапії. Після клінічного одужання виділення вірусу в навколишнє середовище продовжується більше 2 тиж., як і при РВІ. У літніх людей можливий летальний наслідок. При вагітності ймовірно трансплацентарне зараження плоду з тератогенною дією аж до його загибелі.

У деяких пацієнтів після перенесеного захворювання може розвинути вторинна дицукридазна недостатність або синдром мальабсорбції (порушення всмоктування жирів і D-ксилози).

Діагностика здійснюється за допомогою ПЛР з виявленням РНК в копрофільтратах.

Діагностичне значення має виділення вірусу в клітинних лініях, яке досягає максимуму на 1-2-й день після інфікування; після зникнення клінічних ознак воно може тривати ще більш 2 тиж.

Астровіруси (від грец. *asteri* або *astro* – зірка, яку нагадують віріони на електронній мікроскопічній світлинці) також здатні викликати діарею у людини. Маючи обмежений спектр хазяїв, астровіруси людини асоційовані з 2-8 % гострих небактерійних гастроентеритів у дітей [30]. З 8 серотипів, патогенних для людини, 1 серотип пов'язаний з 72 % усіх випадків інфекції [31]. Близько 65 % дітей віком 3-4 роки

і 87 % дітей 5-10 років мають антитіла до астровірусів [30, 32].

Інкубаційний період складає 3-4 доби. Гострий період клінічно характеризується наявністю нечастих водянистих випорожнень, помірною блювотою, болями в животі, підвищенням температури тіла. Часто астровіруси зустрічаються в мікст-інфекціях з рота- й норовірусами. Після клінічного одужання виділення вірусу може тривати до 2 тиж.

Для діагностики використовується ІФА. Вірус здатний до розмноження в клітинах нирок ембріону людини в присутності трипсину.

Аденовірусні гастроентерити частіше вражають дітей молодшого віку. Ентеральні аденовіруси належать до підряду F, серотипів 40 і 41 [30]. В 1 г фекалій міститься до 10^{10} вірусних часток. Віруси поширені повсюдно і є причиною діарей 7-8 % госпіталізованих дітей. Гастроентерити в дітей молодшого віку часто перебігають з мезентеріальним аденітом, їх викликають аденовіруси серотипів 12, 18, 31 з підроду A. Діагностуються вони відносно рідко, спалахів не дають.

У кишковий тракт вірус потрапляє через ВДШ або при віремії. Захворювання порівняно з РВІ перебігає менш гостро й часто має затяжний характер, але більш тяжко, ніж при інших вірусних діареях. Мезаденіти іноді дають картину гострого живота й призводять до інвагінації. Уражається головним чином тонкий кишечник. У більшості хворих відзначається лихоманка на рівні 37,5-38,5 °С.

Особливістю ентеропатогенних аденовірусів є відсутність виражених симптомів назофарингіту, а якщо вони й з'являються, то рідко, а також тривале безсимптомне виділення вірусу до появи симптомів гастроентериту. Водяниста діарея як основний прояв аденовірусного гастроентериту з'являється на 2-3-ю добу з моменту появи блювоти.

Аденовіруси 40, 41 з назофарингеальних секретів не виділяються. Багато авторів повідомляють про можливий хвилеподібний перебіг аденовірусної інфекції з лихоманкою, ринофарингітом, блювотою й діареєю, що повторюються через кілька днів.

Пікорнавіруси (італ. *piccolo* – маленький, *rna* – РНК) – дрібні РНК-віруси, що не мають ліпідної оболонки, також можуть викликати в людини ураження ШКТ. Родина *Picornaviridae* складається з 9 родів (5 з них є інфекційними для людини), серед яких у патології ШКТ відіграють роль *Parechovirus* (від пара-ЕCHO) і *Kobuvirus* (від япон. *Kobu* – горб, у зв'язку з ікосаедричною симетрією віріона), *Enterovirus*, *Hepatovirus*.

Рід *Parechovirus*: прототипний представник – пареховірус людини (HPEV), для якого відомо 4 серо-

типи. Тип 1 HPEV (раніше – вірус ECHO-22) має повсюдне поширення, викликає в основному явища гастроентериту та респіраторні захворювання; тип 2 (HPEV-2, раніше – вірус ECHO-23) – рідкісне захворювання, що перебігає з ураженням ШКТ.

Рід *Kobuvirus*: прототипний представник – вірус *Auru*, який може бути причиною гастроентериту в людини. Серологічні дослідження, проведені в Японії, показали, що у 80 % обстежених до 35 років виявляють антитіла до цього вірусу [33].

Рід *Enterovirus*. В етіології гастроентеритів мають значення ентеровіруси 68-71 типів, віруси ECHO 5, 7, 9, 11, 17, 18 і Коксаки 1, 2, 5, хоча в тій чи іншій мірі короточасні явища кишкової дисфункції можуть викликати й інші представники цієї групи.

Спалахи гастроентериту серед дітей і дорослих можуть викликати **коронавіруси** і це представляє значні труднощі в діагностиці. Назва родини походить від лат. *corona* – корона, оскільки пепломери представників роду *Coronavirus* створюють навколо оболонки віріона виражене обрамлення, подібне зубцям корони. Родина *Coronaviridae* включає два роди: *Coronavirus* (номінативний рід) і *Torovirus* (від лат. *torus* – тор, форму якого має нуклеокапсид представників цього роду).

Коронавірус (*Coronaviridae*, *Coronavirus*) уперше був виділений D. Tyrrell і M. Bynoe в 1965 р. На підставі генетичних і антигенних властивостей всі відомі коронавіруси розділені на три групи. До першої належать коронавіруси людини 229E і деяких тварин, до другої – коронавіруси людини OG43, гепатиту гризунів, до третьої – кишкові коронавіруси людини й віруси бронхіту курей.

Коронавіруси поширені повсюдно, крім людей інфікують птахів і ссавців. Зараження відбувається повітряно-краплинним і фекально-оральним шляхами. Вірус уражає епітеліальні клітини респіраторного та шлунково-кишкового тракту, хоча збудник також виявляється й в інших органах (зокрема, в печінці та нирках). Серед трьох груп коронавірусів, що відрізняються рецепторною специфічністю, клініко-патогенетичне значення має вірус HECoV (*human enteric coronavirus* – коронавірусний ентерит людей). Штами HECoV-24 і 25 виділені під час спалахів короточасного перебігу гастроентеритів. Під час спалаху SARS у 2003 р. у 21 % хворих відзначалися симптоми гострого гастроентериту. Основні форми патології, етіологічно пов'язані з коронавірусами, – це респіраторний синдром і гастроентерит.

Клінічно виражені захворювання, етіологічно пов'язані з *торовірусами*, практично поки невідомі. Торівіруси виявлені порівняно недавно – в 1994 р., але

вже зараз їм надається важливе значення в розвитку діарей у дітей та осіб зі зниженим імунітетом, особливо нозокоміальної інфекції [34, 35]. Дослідниками торівіруси як етіологічні фактори були виділені в 27-35 % пацієнтів з гострою діареєю, хоча в інших випадках ця цифра була значно нижчою (3 %).

Вірус містить чотири структурних протеїни, у тому числі й гемаглютинин-естеразу, що сприяє проникненню в епітеліоцити слизових оболонок. Наявність гемаглютинин-трансферази – основна відмінна властивість всіх вірусів родини *Coronaviridae*.

Проблема ентеротропних **мікст-вірусів**, що викликають ураження ШКТ, у даний час є досить актуальною. Наведені зокрема дані про виділення трьох вірусів від одного й того ж хворого з гострим гастроентеритом (аденовірус, норовірус і астровірус) [36]. Також була встановлена змішана інфекція ротавірусів з норовірусами, аденовірусами й астровірусами [26]. У зразках (зскрібки з носової порожнини, фекалії) у хворих на ГРВІ з кишечними проявами у 65 % пацієнтів виявляється ротавірус, у 47 % – вірус грипу А, у 35 % – віруси парагрипу типів 1, 2 і 3, у 20 % – ентеровірус, у 20 % – респіраторно-синцитіальний вірус, у 15 % – аденовірус [37]. У значній кількості випадків у зразках виявляється більше одного інфекційного агента, у більшій частини пацієнтів (44 %) виявлено 2 збудники.

Лікування вірусних діарей є комплексним і включає етіотропну, патогенетичну, симптоматичну та дієтотерапію.

У теперішній час *етіотропне лікування* вірусних діарей залишається ще до кінця невирішеною проблемою. В якості засобів етіотропної терапії РВІ застосовують специфічний імуноглобулін, який в Україні не використовується. Можливе призначення арбідолу по 0,2 г 4 р/добу. При використанні рекомбінантних $\alpha 2$ -ІФН (інтерферону), зокрема реальдірону й реаферону, істотно скорочується тривалість гострого періоду захворювання, підвищується вірусологічна санація, спостерігається нормалізація мікробіоценозу кишечника та імунологічних показників.

Противірусною дією, через стимуляцію імунної системи, володіють індуктори ІФН, імуномодулятори та пробіотики (стимуляція синтезу ендogenous ІФН, секреторного IgA та ін.). Ці препарати також володіють патогенетичною дією: нормалізують порушений мікробіоценоз кишечника й корегують функціональні порушення з боку ШКТ.

Циклоферон (меглюміна акридоніацетат, метилглюкаміна акридоніацетат) 125 мг/мл як ранній індуктор ендogenous ІФН змішаного типу використовується при лікуванні хворих з вірусними діареями в перші

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

3 дні захворювання внутрішньом'язово в дозі 10 мг на 1 кг маси тіла. Препарат належить до низькомолекулярних індукторів синтезу α -ІФН, рівень якого в тканинах й органах виявляють впродовж 72 год.

Включення циклоферону в комплексну терапію РВІ приводить до більш легкої форми перебігу хвороби й скороченню тривалості основних клінічних проявів [38]. Так, у дітей гарячка припиняється на 3-й день терапії циклофероном. У тих, хто не отримувал зазначений препарат, гарячка спостерігається до 4 днів, нарастаючи до 2-3-го дня стаціонарного лікування. Водяниста діарея на фоні терапії циклофероном припиняється на 2-3 дні раніше. Застосування циклоферону в хворих з норовірусним гастроентеритом приводить до припинення блювоти вже в 1-й день терапії, а при торовірусному гастроентериті скорочення тривалості проносу відбувається в 2 рази [38].

Класична ефективність циклоферону у хворих на РВІ спостерігається і відносно катаральних явищ з боку ВДШ: термін гіперемії зіву у дітей скорочується до 2,7 дня, а на фоні тільки базисної терапії даний симптом подовжується до 4,8 дня. При застосуванні циклоферону в 7,1 разу знижується вміст ротавірусного антигена, стимуляція в 2,9 разу противірусних антитіл. В 1,3-1,4 разу збільшується концентрація α - і γ -ІФН, стимуляція в 1,2-1,4 разу синтезу протиротавірусних антитіл, що забезпечує більш швидку санацію кишечника від патогену.

Циклоферон сприяє більш ефективній елімінації ротавірусів із організму: при середньотяжкій і тяжкій формах ротавірусного гастроентериту кількість позитивних результатів виявлення антигена знижується до 58,3-82,4 %, мінімізуючи ризик хронізації процесу та внутрішньолікарняної РВІ [38].

Патогенетична терапія вірусного гастроентериту в першу чергу включає також боротьбу з дегідратацією, інтоксикацією та пов'язаними з ними порушеннями функції життєво важливих органів – серцево-судинної системи та сечовиділення.

Завданнями регідратаційної терапії, як і при інших ГКІ, є корекція порушень водно-електролітного балансу й кислотно-основного стану, відновлення порушеної гемодинаміки й мікроциркуляції, ліквідація гіпоксії органів і тканин, профілактика або усунення розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, проведення дезінтоксикації тощо.

При вірусних діареях антибактерійна терапія може застосовуватися лише при тяжкому перебігу хвороби або наявності бактерійних ускладнень, хронічних інфекцій у людей похилого віку та при імунodefіциті (цефалоспорины III покоління, фторхінолони).

Порушення біоценозу кишечника у хворих на вірусний гастроентерит обумовлює необхідність застосування в комплексній терапії пробіотиків, дія яких на збудника відбувається прямо (за рахунок антагоністичної активності) й опосередковано (через стимуляцію місцевого імунітету в кишечнику й нормалізації в ньому кількісного й якісного складу мікрофлори) [39]. Враховуючи основні патогенетичні механізми вірусних діарей, зокрема РВІ, особливе місце в їх лікуванні займає ентерол-250 (Biocodex, Бельгія), який належить до препаратів транзитної мікрофлори [40]. Застосовується у дорослих і дітей після 3 років по 1-2 капс. (пакетики) 2-3 р/день протягом 3-5 днів.

Використовують ферментні препарати, які являються базисними засобами для лікування осмотичної діареї. Рекомендовано їх призначати в початковому періоді реконвалесценції, коли залишаються функціональні порушення ШКТ, які значною мірою обумовлені суттєвим зниженням активності травних ферментів кишечника. В гострому періоді розмноження вірусу відбувається під дією трипсина, тому ферменти в гострому періоді застосовувати не рекомендується. Призначають ферменти підшлункової залози – креон, мезим форте, панкреатин тощо.

Із антацидних засобів за необхідності можна використовувати лоперамід та його похідні. Припинення метеоризму досягається безлактозною дієтою, ферментативними препаратами, а також призначенням сіметикону.

Важливу роль відіграє *дієта*. Так, при підборі продуктів харчування необхідно враховувати патогенетичні механізми формування діареї, а саме розвиток лактазної й мальтазної недостатності у всіх хворих, що є підставою для обмеження багатих вуглеводами продуктів, оскільки не відбувається повного їх розщеплення й всмоктування. У дорослих і дітей старшого віку в гострому періоді вуглеводи обмежуються до 200 г/д, збільшується кількість білка (до 150 г/д). Обмежується вживання картоплі, овочів, фруктів. Забороняються горох, фасоль, боби, чечевиця, капуста, диня, абрикоси, сливи, апельсини, мандарини. Виключається також вживання молока й молочних продуктів. Хліб з висівками (200 г/д) і пшеничний. Кількість цукру обмежується до 40 г/д. Обмежується вживання жирів, так як збільшене їх споживання призводить до посилення бродильних процесів, гнильного розпаду, посилення інтоксикації й діареї. При гнильних процесах рекомендовано вживати печені яблука.

Загальні правила профілактики вірусних діарей практично не відрізняються від таких, що проводяться при ГКІ іншої природи. Дотримування

гігієнічних заходів, таких як миття рук, раціональне харчування, термічна обробка продуктів, також використовується в профілактиці вірусних діарей. За кордоном проводиться специфічна профілактика РВІ існуючими там вакцинами (оральна й рекомбінантна).

Для профілактики внутрішньолікарняних інфекцій у стаціонарах, куди госпіталізуються хворі на ротавірусні гастроентерити, необхідне максимальне роз'єднання їх, часте провітрювання палат, вологе прибирання з застосуванням дезінфікуючих засобів, а медичному персоналу – користування респіраторними масками.

Крім вакцин, як специфічні профілактичні засоби можуть використовуватися й імунні препарати, а також «Імуноглобулін людини антиротавірусний ентеральний», який не зареєстрований в Україні. Є дані про ефективність арбідолу з метою профілактики ротавірусного гастроентериту (по 0,2 г 1 р/д протягом 10 днів). Профілактичне використання *Lactobacillus GG* зменшує ризик розвитку нозокоміальної діареї у дітей, особливо нозокоміального ротавірусного гастроентериту.

Література

1. Ротавірусная инфекция у детей: Учебное пособие / Е.В. Михайлова, А.А. Шульдяков, А.П. Кошкин, Д.Ю. Левин. – Саратов: Изд-во Саратовского мед. универ., 2006. – 80 с.
2. Покровский В.И. Инфекционные болезни. Новые проблемы / В.И. Покровский // Терапевт. архив. – 2008. – № 8. – С. 43-45.
3. Сагалова О.И. Ротавірусная инфекция у взрослых / О.И. Сагалова, Л.И. Ратникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 6. – С. 20-24.
4. Характеристика циркулирующих штаммов вирусов гриппа А у детей и взрослых в г. Челябинске / О.И. Сагалова, Р.К. Бабик, А.Т. Подколзин, В.В. Малеев // VI Всерос. научно-практ. конфер. с междунар. участием, т. III / Под ред. акад. В.И. Покровского. – Москва, 2007. – С. 295-297.
5. Воротынцева Н.В. Острые кишечные инфекции у детей / Н.В. Воротынцева, Л.Н. Мазанкова. – Москва, 2001. – 476 с.
6. Терапевтическая эффективность реамберина при ротавірусной инфекции с ацетонемическим синдромом / [Е.В. Михайлова, Т.К. Чудакова и др.] // Материалы 4-го конгр. педиатров-инфекционистов России. – М., 2005. – С. 194.
7. Васильев Б.Я. Острые кишечные заболевания. Ротавірусы и ротавірусная инфекция / Б.Я. Васильев, Р.И. Васильева. – СПб: Лань, 2000. – 272 с.
8. Parashar U.D. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / U.D. Parashar, J.P. Alexander, R.I. Glass // MMWR Recomm. Rep. – 2006. – Vol. 55 (RR-12). – P. 1-13.
9. Лобзин Ю.В. Оценка значимости вирусных гастроэнтеритов как внутригоспитальной инфекции / Ю.В. Лобзин, А.В. Семена, В.В. Малышев // Проблемы госпитальной гигиены в лечебных учреждениях: Матер. всеарм. науч. конф. – СПб, 1997. – С. 63-64.
10. Малышев В.В. Ротавірусный гастроэнтерит как внутригоспитальная инфекция / В.В. Малышев, А.В. Семена, Т.А. Блохина // Инфекционные болезни: новое в диагностике и терапии: Тез. докл. науч. конф. III съезда итало-рос. общ-ва по инф. болезням. – СПб, 1998. – С. 60.
11. Машилов В.П. Ротавірусный гастроэнтерит у взрослых / В.П. Машилов // Перинатол. та педіатрія. – 2001. – № 4. – С. 29-33.
12. Зарубинский В.Я. Динамика эпидемиологического процесса и совершенствование эпидемиологической диагностики ротавірусной инфекции / В.Я. Зарубинский, Р.Г. Ловердо, И.Л. Егоренкова // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2008. – № 2 (22). – Приложение, ч. 2. – С. 541-542.
13. Клиника, диагностика и лечение ротавірусной инфекции у детей / [И.П. Минков, А.М. Михайлова, Г.А. Борисова и др.] // Перинатол. та педіатрія. – 2001. – № 4. – С. 29-33.
14. Santos N. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine / N. Santos, Y. Hoshino // Rev. Med. Virol. – 2005. – Vol. 15. – P. 29-56.
15. Чудакова Т.К. Синдром эндогенной интоксикации и гемореологические нарушения при ротавірусной инфекции у детей и методы их коррекции: Автореф. дис. ... к. мед. н. / Т.К. Чудакова. – Саратов, 2007. – 34 с.
16. Поражение печени при тяжелой форме ротавірусной инфекции у детей / [Е.И. Столярова, И.А. Утц, Е.В. Михайлова и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. – 2010. – № 1. – С. 105.
17. Ротавірусна інфекція у дітей: особливості клініки і діагностики / [Л.В. Пипа, В.Р. Леняга, О.В. Поддубна и др.] // Лаб. бор. діагностика. – 2008. – № 2 (44). – С. 31-38.
18. Клінічні особливості ротавірусної інфекції в дітей на сучасному етапі / Л.Р. Шостакович-Корецька, О.М. Герасименко, О.Л. Кривіша, Т.А. Гайдук // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3 (6). – С. 66-69.
19. Букринская А.Г. Ротавірусная инфекция / А.Г. Букринская, Н.М. Грачева, В.И. Васильева. – М.: Медицина, 1989. – 223 с.
20. Дзюблик І.В. Виявлення ротавірусної інфекції у дітей в зимово-весняний період 2006-2007 рр. / І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська, І.Г. Костенко // Рацион. фармакотер. – 2008. – № 3(08). – С. 1-4.
21. Крамарев С.О. Сучасна клініка та лікування гострих кишкових інфекцій у дітей: Методичні рекомендації / С.О. Крамарев, Н.Г. Литвиненко. – Київ, 2001. – 20 с.
22. Coexistence of multiple genotypes, including newly identified genotypes, in outbreaks of gastroenteritis due to Norovirus in Japan / [T. Kageyama, M. Shinohara, K. Uchida et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – P. 2988-2993.
23. Increase in viral gastroenteritis outbreak in Europe and epidemic spread of new norovirus variant / [B. Lopman, H. Vennema, E. Kohli et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 682-688.
24. Porcine noroviruses related to human norovirus / [O.-H. Wang, M.G. Han, S. Cheethman et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 11. – P. 1874-1881.
25. Logan C. Real-time reverse transcription PCR detection of Norovirus, Sapovirus and Astrovirus as causative agents of acute viral gastroenteritis / C. Logan, J. O'Leary, N. O'Sullivan // J. Virol. Methods. – 2007. – Vol. 146, N 1-2. – P. 36-44.
26. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France / [F. Bon, P. Fascia,

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

M. Duanvergne et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1999. – Vol. 37. – P. 3055-3058.

27. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000 / [B.A. Lopman, M.H. Reacher, Y. Van Duynhoven et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9, N 1. – P. 90-96.

28. Gastroenteritis caused by norovirus G G11.4, the Netherlands, 1994-2005 / J.J. Siebenga, H. Vennema, F. Dnizer et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 13, N 1. – P. 144-146.

29. Пальцев М.А. Вирусный энтерит и диарея / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков // Патологическая анатомия. – М.: Медицина, 2008. – С. 299-300.

30. Bishop R.F. Enteric viruses / R.F. Bishop // Encyclopedia of virology / Eds. R.G. Webster, A. Granoff. – London, New York: Academic Press Harcourt Co. Publ., 1994. – Vol. 1. – P. 373-378.

31. Bass D.M. Characterization of human serotype I astrovirus-neutralizing epitopes / D.M. Bass, U. Upadhyayula // J. Virol. – 1997. – Vol. 71. – P. 8666-8671.

32. Astroviruses as a cause of gastroenteritis in children / [J.E. Herrmann, D.N. Taylor, P. Echeverria et al.] // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 1757.

33. Носик Н.Н. Пикорнавирусы / Н.Н. Носик, Д.К. Львов // Медицинская вирусология / Под ред. Д.К. Львова. – Москва: Мед. информ. агенство, 2008. – С. 186-196.

34. Human torovirus: a new nosocomial gastrointestinal pathogen / [F.B. Jamilson, E.E.L. Wang, C. Bain et al.] // J. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 178. – P. 1263-1267.

35. Association of torovirus with acute and persistent diarrhea in children / [M.P.G. Koopmans, E.S.M. Goosen, A.M. Lima et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1997. – Vol. 16. – P. 504.

36. Viral diarrhea in Japanese children: result from a One-Year Epidemiologic Study / [T.G. Phan, T.A. Neuyen, T. Kuroiva et al.] // Clin. Lab. – 2005. – Vol. 51. – P. 183-191.

37. Роль ПЦР-диагностики в расшифровке ОРВИ с кишечными проявлениями у детей / [А.В. Задонская, Е.А. Дондурей, М.М. Писарева и др.] // VI Всерос. научн.-практ. конфер. с междунар. участием / Под ред. В.И. Покровского. – Москва, 2007. – Т. 2. – С. 382-383.

38. Романцов М.Г. Коррекция иммунных нарушений, терапия кишечных инфекций и дисбиоз у детей (клинический об-

зор) / М.Г. Романцов, О.В. Тихомирова // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – № 5-6. – С. 41-49.

39. Gill H.S. Enhancement of natural and acquired immunity by Lactobacillus rhamnosus (HN 001), Lactobacillus acidophilus (HN 017) and Bifidobacterium lactis (HN 019) / H.S. Gill, J. Rutherford, J. Prasad // Brit. J. Nutr. – 2000. – Vol. 2. – P. 67-73.

40. Незгода І.І. Ротавірусна інфекція у дітей: сучасні підходи до лікування / І.І. Незгода, О.В. Бондарюк // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 1. – С. 30-34.

VIRAL DIARRHEA

V.P. Maly, M.H. Romantsov

SUMMARY. According to the WHO data there are approximate 180 million diseases, associated with diarrhea of viral etiology. Rotavirus and Norovirus have a leading role in the etiology of viral diarrheas. Mortality from them is more than 0.5 million children a year. One of serious problems are viral damage of the gastrointestinal tract in patients with weakened immune systems, especially in recipients of bone marrow and other organs, in patients receiving chemotherapy, HIV-infected and patients with AIDS. The list of viral agents that generates a hospital acute gastroenteritis constantly expanding and it is presented in this article. Clinical, epidemiological and pathogenic features of viral diarrhea principles of therapy are presented in this article.

Key words: viral diarrhea, gastroenteritis associated with viruses, rotavirus infection, secretory diarrhea, kalicivirus, norovirus.

Отримано 9.11.2013 р.

В.Ф. Марієвський, С.І. Доан

**ВИЗНАЧЕННЯ ПЕРСПЕКТИВНИХ НАПРЯМКІВ ПРОТИДІЇ
ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У СУЧАСНІЙ ЕПІДЕМІЧНІЙ СИТУАЦІЇ**

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

Здійснено аналіз системи епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією. Показано, що в Україні головними групами, що підлягають обстеженню, є вагітні та донори, частка яких у структурі скринінгових досліджень перевищує 75 %, а рівень інфікованості відповідно дорівнює 0,15 та 0,24 %. У той же час, особи, поведінка яких пов'язана з високим ризиком інфікування ВІЛ, обстежуються в недостатній кількості. Найчастіше ВІЛ визначали серед осіб, які мають численні незахищені сексуальні контакти з ВІЛ-інфікованими (17,5 %), осіб, позбавлених волі (9,9 %), споживачів ін'єкційних наркотиків (9,1 %), анонімно обстежених осіб (4,8 %), хоча частка цих груп населення у загальній структурі скринінгових досліджень була в межах менше 1-2 %. Недостатнім є показник диспансеризації ВІЛ-інфікованих (у 2012 р. – 68 %). Охоплення диспансерних груп імунологічними обстеженнями перебуває в межах 10-30 %.

Обґрунтовано необхідність впровадження заходів, спрямованих на забезпечення об'єктивного відображення епідемічної ситуації з розширенням кількості обстежень серед груп високого ризику інфікування; підвищення рівня охоплення ВІЛ-інфікованих адекватною медичною допомогою, соціальною та психологічною підтримкою.

Ключові слова: система епідеміологічного нагляду, ВІЛ-інфекція, скринінгові дослідження, профілактичні заходи.

4 вересня цього року у доповіді ЮНЕЙДС зазначено, що світ наближається до своєї цілі – зупинити епідемію ВІЛ-інфекції/СНІДу до 2015 р. Понад 30 років знадобилось людству для досягнення успіхів у боротьбі зі смертельною хворобою. Вперше констатовано, що число смертей від СНІДу зменшилось від 2,3 млн в 2005 р. до 1,6 млн – у 2012 р. За період з 2001 по 2012 рр. кількість нових випадків ВІЛ-інфекції знизилась на третину і становила 2,3 млн. Різко зменшилась передача ВІЛ від матері до дитини. Сьогодні здійснюється активна діяльність по недопущенню вертикальної трансмісії збудника.

Міністр охорони здоров'я України Р.В. Богатирьова в одному з інтерв'ю заявила: «Як відомо, Україна чітко визнає свою відповідальність перед світовим співтовариством за виконання зобов'язань відносно досягнення цілей розвитку тисячоліття ООН до 2015 р., серед яких наша держава поставила за мету на 13 % зменшити темпи розповсюдження ВІЛ-інфекції/СНІДу. Цю інфекцію можна розцінювати як реальну загрозу розвитку українського суспільства, фактор значного впливу на демографічні показники та збільшення економічних витрат в умовах обмежених ресурсів».

Мета роботи: визначення перспективних напрямків протидії ВІЛ-інфекції при сучасній епідемічній ситуації.

Матеріали і методи

Проведено аналіз даних офіційної статистики щодо поширеності та смертності від ВІЛ-інфекції/СНІДу, ефективності епідеміологічного нагляду та результативності скринінгових досліджень на ВІЛ у різних групах населення.

Результати досліджень та їх обговорення

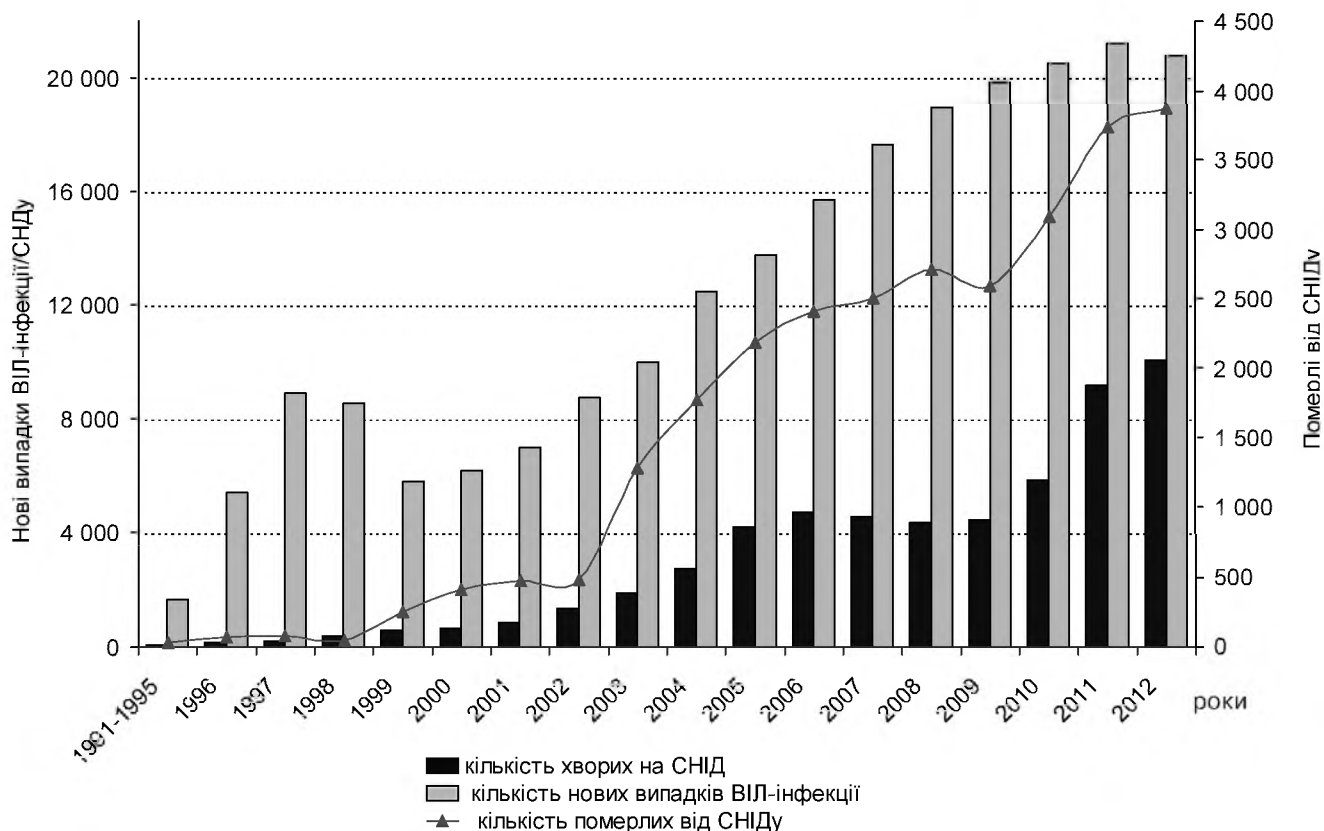
Встановлено, що незважаючи на активні заходи протидії ВІЛ-інфекції в Україні, на розвинуту інфраструктуру та фінансування закладів з надання медичної, соціальної та психологічної допомоги ВІЛ-інфікованим, на превеликий жаль, результати залишаються невтішними. Зберігається тенденція до зростання кількості нових випадків ВІЛ-інфекції, хворих на СНІД, померлих від СНІДу (мал. 1). Останніми роками щорічно в Україні виявляють понад 20 тис. нових випадків ВІЛ-інфекції, із них близько 10 тис. в стадії СНІДу, біля 4 тис. хворих помирає.

З позицій класичної епідеміології добре відомо, що для досягнення успіхів у протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу необхідно розробляти і впроваджувати заходи, спрямовані на основні рушійні сили епідемічного процесу. Зважаючи на тривалий безсимптомний період хвороби, здатність ВІЛ до інтеграції в геном

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

організму людини, надзвичайну мінливість збудника, особливої актуальності набуває необхідність активного виявлення інфікованих з метою зниження

інтенсивності джерела інфекції через своєчасну диспансеризацію ВІЛ-інфікованих та призначення їм адекватної АРТ.



Мал. 1. Багаторічна динаміка кількості нових випадків ВІЛ-інфекції, хворих та померлих від СНІДу.

Надзвичайно важливим є зниження активності механізмів передачі ВІЛ. Активізація статевого шляху передачі збудника інфекції вказує на перехід епідемічного процесу із середовища уразливого до ВІЛ контингенту в благополучні прошарки населення, що прогнозує ускладнення епідемічної ситуації. Відомо, що статевий шлях передачі збудника визначає повільне, але більш масове поширення ВІЛ, тому рівень захворюваності поступово зростатиме, у тому числі серед осіб, які не мають ризикованої поведінки щодо інфікування ВІЛ. Борьба з проституцією, безробіттям та іншими негативними соціальними явищами в житті нашого суспільства може суттєво вплинути на статевий шлях передачі ВІЛ-інфекції. Протидія поширенню наркоманії, тестування на ВІЛ біологічного матеріалу при трансфузіях і трансплантації сприятиме зниженню ризику передачі ВІЛ штучним парентеральним шляхом передачі. Тотальне обстеження на ВІЛ вагітних з

призначенням їм АРТ дозволило досягти значних успіхів у зменшенні реалізації вертикального механізму передачі.

Головним гальмувальним чинником активності епідемічного процесу багатьох інфекційних хвороб є рівень популяційного імунітету. Цей теоретичний постулат не діє при ВІЛ-інфекції. Тропність вірусу до клітин імунної системи з наступною повною її деструкцією унеможлиблює виконання основної функції імунітету – обмеження інфекційного та епідемічного процесу. На організменному рівні інфекційний процес продовжується пожиттєво і закінчується зі смертю людини. На популяційному рівні відсутність імунного прошарку призводить до того, що тривалість існування популяції людей як біологічного виду. Широке впровадження АРТ забезпечує збереження стану імунітету і відтерміновує руйнівний вплив інфікування ВІЛ.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У результаті моніторингу за епідемічною ситуацією й оцінки заходів, що проводяться в межах сучасного епідеміологічного нагляду, встановлено позитивні тенденції по ряду показників епідемії ВІЛ-інфекції. До речі, система епідеміологічного нагляду за ВІЛ-інфекцією/СНІДом в Україні визнана міжнародними організаціями однією з найкращих і постійно удосконалюється.

Встановлено:

- майже 8-разове зниження темпів приросту рівня захворюваності на ВІЛ-інфекцію (з 27,8 у 2002 р. до 3,6 – у 2011 р.), а в 2012 р. вперше мало місце зниження захворюваності (темп зниження 1,6);
- зменшення кількості ВІЛ-інфікованих серед молоді до 25 років (з 2775 – у 2005 р. до 1647 – у 2012 р.) як індикаторної групи щодо недавніх випадків інфікування;
- зменшення частки споживачів ін'єкційних наркотиків серед нових випадків ВІЛ-інфекції (37 % – у 2008 р., 29 % – у 2012 р.);
- тенденція до зниження поширеності ВІЛ-інфекції серед вагітних як важливої індикаторної групи ураження ВІЛ загальної популяції (0,45 % у 2012 р.).

Однією із основних цілей у боротьбі з ВІЛ-інфекцією є визначення об'єктивної епідемічної ситуації з поширення хвороби. У перші роки епідемії завдяки тотальному обстеженню на ВІЛ було виявлено перших інфікованих. Хоча такий підхід був економічно затратним – результативність його становила соті долі відсотка – вперше вдалося визначити групи ризику. Надалі в 1998 р. було задекларовано, а в 2005 р. запроваджено, добровільний принцип тестування, виходячи з вимог Міжнародних рекомендацій. Скринінгові дослідження обмежено споживачами ін'єкційних наркотиків; особами комерційного сексу; чоловіками, що мають статеві відносини з чоловіками, та іншими групами населення. Виходячи з позицій, що успіх протидії епідемії залежить від своєчасного виявлення ВІЛ-інфікованого, стратегія тестування населення потребує постійного удосконалення. Останніми роками в Україні кількість скринінгових досліджень стабілізувалася на рівні близько 3 млн тестувань на рік. У той же час кількість виявлених ВІЛ-інфікованих постійно зростає.

Ураховуючи наведене нами, проаналізовано кількість обстежених на ВІЛ у різних групах спостереження та рівень їх ураженості. Встановлено, що на сьогодні обов'язковому обстеженню підлягають дві категорії – донори та вагітні, тестування яких здійснюється за кошти централізованого бюджету. Рівень інфікованості зазначених груп становив відповідно 0,15 та 0,24 %, а їх частка в структурі скринін-

гових досліджень перевищувала 75 % (відповідно 33,4 та 42,9 %). У Росії, де мають місце схожі епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції, частка вагітних і донорів була значно меншою і не досягала половини обстежених (20,8 та 26,1 %)

Решта осіб, що знаходяться у системі епідеміологічного нагляду в групах вибіркового скринінгового тестування, обстежуються за кошти місцевих бюджетів: споживачі ін'єкційних наркотиків; особи, що мають численні незахищені статеві контакти; особи, що перебувають в місцях позбавлення волі; особи, обстежені за клінічними показаннями; особи, що обстежені анонімно; особи, в яких виявлено хвороби, що передаються статевим шляхом; призовники.

На наш погляд, цим пояснюється обмежена кількість досліджень у групах спостереження.

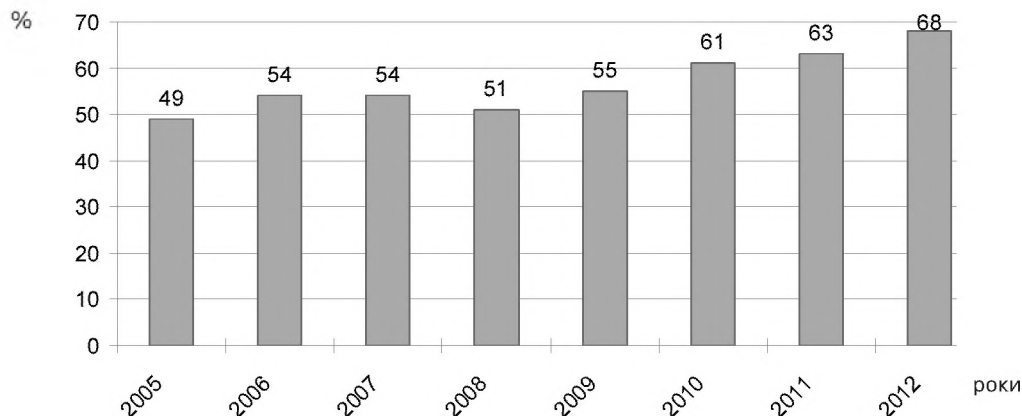
Найчастіше ВІЛ визначали серед осіб, що мають численні незахищені сексуальні контакти (17,5 %), хоча частка цієї групи населення у загальній структурі скринінгових досліджень була найменшою і не досягала 1 %. Подібною ситуація була серед ув'язнених. Рівень інфікованості осіб, що перебувають в місцях позбавлення волі, перевищував той, що визначено серед споживачів ін'єкційних наркотиків, і становив майже 10 %. Частка зазначеної групи ризику серед усіх обстежених також була незначною і становила до 1 %. Привертає увагу високий показник результативності досліджень при визначенні ВІЛ-статусу серед осіб, обстежених анонімно та за клінічними показаннями, – відповідно 4,8 та 2,7 %.

Незважаючи на те, що в Україні в структурі шляхів передачі збудника зростає частка статевого, відсутні скринінгові дослідження серед робітників комерційного сексу. У той же час, особи комерційного сексу та ті, що користуються такими послугами, відіграють вагомий роль в генералізації інфекції на соціально благополучні верстви населення, серед яких виявити ВІЛ на ранній стадії інфікування набагато складніше. Найімовірніше потрапляння їх у поле зору медичних фахівців з появою клінічних проявів хвороби.

Таким чином, в Україні головними групами, що підлягають обстеженню, є вагітні та донори. Особи, поведінка яких пов'язана з високим ризиком інфікування ВІЛ, обстежуються в недостатній кількості. Можна передбачити, що виявлена кількість інфікованих в Україні могла б бути значно більшою, за умови ширшого охоплення скринінговими дослідженнями осіб з груп ризику.

Цікавим є те, що далеко не всі виявлені ВІЛ-інфіковані потрапляють на диспансерний облік. У 2012 р. частка охоплених диспансеризацією становила 68 % (мал. 2).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Багаторічна динаміка частки ВІЛ-інфікованих, взятих на диспансерний облік.

Вагома частка осіб з позитивним ВІЛ-статусом залишається поза увагою медичних працівників і без лікування та продовжує поширювати інфекцію. Світовий досвід доводить, що застосування експрес-тестів для діагностики ВІЛ у групах ризику сприятливо впливає на показник диспансеризації через можливість протягом одного відвідування обстежити пацієнта та повідомити про результат і в разі його позитивності надати відповідну психологічну підтримку й ефективну медичну допомогу. Досягнення біотехнології дозволили розробити експрес-тести для дослідження біологічного матеріалу, отриманого без інвазивних втручань (слина, сеча), що також сприяє покращенню виявлення ВІЛ-інфікованих серед важкодоступних груп ризику.

Вважаємо за необхідне звернути особливу увагу на лабораторний супровід диспансерної групи ВІЛ-інфікованих, у першу чергу, це стосується охоплення цієї категорії осіб імунологічними обстеженнями. Наведено вибіркові дані за 2-й квартал 2012 р. по Україні (табл. 1). Викликає занепокоєння те, що охоплення диспансерних груп імунологічними обстеженнями знаходиться у межах 10-30 %. У той же час імунологічні обстеження ВІЛ-інфікованих є основним маркером збереження функцій імунітету та найголовнішим критерієм призначення АРТ. Зі збільшенням кількості уражених ВІЛ потреба в таких дослідженнях буде зростати. Незважаючи на те, що «золотим» стандартом оцінки стану імунітету є метод проточної цитометрії, з огляду на тенденцію до децентралізації медичної допомоги ВІЛ-інфікованим та її імплементації в первинну ланку охорони здоров'я, постає необхідність у використанні експрес-методів. В Україні зареєстровано портативний цитометр, що дозволяє визначати CD4 лімфоцити в режимі тестування біля

хворого. Ефективність його роботи доведена в клінічних дослідженнях, що проводилися в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб НАМН України» та ДУ «Центр по контролю за соцзахворюваннями» МОЗ України. З огляду на епідемічну ситуацію з ВІЛ-інфекції в Україні, вважаємо, що необхідно використовувати усі методологічні підходи для забезпечення людей, що живуть з ВІЛ, імунологічними обстеженнями.

Оптимізм у поглядах на ВІЛ-інфекцію пов'язаний з антиретровірусною терапією, яка перевела її з розряду смертельних до хронічно перебігаючої. Високоактивна антиретровірусна терапія зменшує концентрацію ВІЛ у біологічних рідинах інфікованого до рівня, що не визначається сучасними методами дослідження. Отже, таке лікування має вагоме не тільки медичне, психологічне, соціальне, але й профілактичне значення, оскільки зменшує, а то й повністю виключає передачу збудника. Існує думка, що охоплення специфічною терапією понад 80 % ВІЛ-інфікованих сприятиме зниженню інтенсивності епідемічного процесу ВІЛ-інфекції. Щорічно в Україні відбувається розширення доступу людей, що живуть з ВІЛ, до специфічного лікування. На 01.01.2013 р. антиретровірусну терапію отримують 90,4 % осіб, які перебувають під медичним наглядом і її потребують. Однак, ураховуючи недостатній показник диспансеризації ВІЛ-інфікованих і недоліки в повноті охоплення обстеженнями на ВІЛ груп ризику, говорити про достатній рівень забезпечення терапією ВІЛ-інфікованих передчасно. Про це свідчать розрахункові дані щодо кількості осіб з позитивним ВІЛ-статусом у нашій країні, проведені міжнародними організаціями. Так, згідно з результатами ЮНЕЙДС, реальні показники поширення ВІЛ-інфекції в Україні втричі перевищують дані офіційної статистики.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Охоплення імунологічними обстеженнями ВІЛ-інфікованих за II квартал 2012 р.
(за даними Центру по контролю за соцзахворюваннями МОЗ України)

Регіон	Охоплення дорослих, які отримують АРТ (%)	Охоплення дітей, які отримують АРТ (%)	Охоплення диспансерної групи (%)
АР Крим	55,87	100,00	22,13
м. Севастополь	43,48	64,00	17,84
Вінницька область	56,35	68,90	31,47
Хмельницька	47,26	34,88	14,69
Волинська	17,66	65,63	13,84
Дніпропетровська	48,73	52,74	17,78
Донецька	51,67	66,48	17,23
Закарпатська	84,85	75,00	15,53
Запорізька	66,90	71,70	28,76
Луганська	69,00	61,90	29,37
Миколаївська	42,52	47,33	18,51
Кіровоградська	31,72	71,11	20,13
Одеська	47,99	61,84	14,21
Полтавська	37,41	59,57	19,96
Харківська	27,47	52,50	10,94
Сумська	51,11	42,11	21,17
Івано-Франківська	40,00	94,12	27,78
Львівська	51,06	86,49	14,68
Рівненська	47,33	71,43	17,18
Чернівецька	55,77	30,23	3,66
Тернопільська	54,44	100,00	29,85
Херсонська	58,90	47,00	21,42
Черкаська	72,38	87,10	19,00
Житомирська	34,31	68,29	14,47
м. Київ	79,51	62,90	21,85
ДУ«ІЕІХ»	68,64	0,00	0,00
Київська область	34,83	77,92	19,62
Чернігівська	67,85	84,31	26,90
«ОХМАТДИТ»	100,00	90,57	0,00
Україна	53,30	75,00	19,60

Шляхами покращення епідеміологічного нагляду за ВІЛ інфекцією є, на наш погляд, також децентралізація спеціалізованої медичної допомоги інфікованим та посилення ресурсного потенціалу кабінетів довіри. Це сприятиме значному розширенню доступу різних груп населення до тестування на ВІЛ. На сьогодні лише незначна частка кабінетів довіри функціонують як самостійна структура, більшість – у складі інфекційних кабінетів. Необхідно також забезпечити ці кабінети кваліфікованими кадрами: соціальними працівниками, лікарями, середнім медперсоналом, а також відповідним лабораторним обладнанням. Зазначене сприятиме і покращенню просвітницької роботи щодо необхідності раннього виявлення ВІЛ-інфікованих й їх обов'язкової диспансеризації з подальшим своєчасним призначенням специфічного лікування.

Висновок

У результаті проведеного аналізу встановлено:

- тільки кожен другий ВІЛ-інфікований в нашій країні знає про свій ВІЛ-позитивний статус;
- тільки біля 20 % ВІЛ-інфікованих охоплені імунологічними обстеженнями і їм може бути своєчасно призначена АРТ;
- тільки 24 % населення складають групу спостереження, де рівень інфікованості в декілька разів вищий, ніж серед вагітних і донорів.

На наш погляд, це і є основною причиною, що Україна не потрапила до списку країн з позитивною динамікою розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Ураховуючи наведене, для ефективної протидії поширенню ВІЛ-інфекції важливим є впровадження науково-обґрунтованих заходів, спрямованих на за-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

безпечення об'єктивного відображення епідемічної ситуації з розширенням кількості обстежених осіб з груп високого ризику інфікування; підвищення рівня охоплення адекватною медичною допомогою, соціальною та психологічною підтримкою ВІЛ-інфікованих.

DETERMINING OF THE FUTURE TRENDS OF HIV-INFECTION COUNTERACTION IN THE PRESENT EPIDEMIOLOGICAL SITUATION

V.F. Mariyevsky, S.I. Doan

SUMMARY. The analysis of epidemiological surveillance of HIV-infection. It is shown that in Ukraine the main groups to be surveyed is pregnant and donors, whose share in the structure of screening studies more than 75 % and infection rate is under 0,15 and 0,24 %. At the same time, the person whose behavior is associated with a high risk of HIV infection examined in insufficient quantities.

Most HIV measured among persons with multiple unprotected sexual contacts with HIV-infected (17,5 %), persons deprived of liberty (9,9 %), injecting drug users (9,1 %), anonymously surveyed individuals (4,8 %), although the proportion of these groups in the total screening studies was within less than 1-2 %. Clinical examination is insufficient indicator of HIV (in 2012 – 68 %). Coverage dispensary groups immunological examination is within 10-30 %.

The necessity of introducing measures to ensure an objective reflection of the epidemic situation with the extension of surveys among high-risk groups, increasing coverage of HIV-infected adequate medical care, social and psychological support.

Key words: system of epidemiological surveillance, HIV-infection, screening studies, preventive measures.

Отримано 11.10.2013 р.

© Гойдик В.С., Гойдик Н.С., Гоженко А.І., 2013
УДК 616.98-616-08-039.75

В.С. Гойдик, Н.С. Гойдик, А.І. Гоженко

МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ЗАПАЛЬНОГО СИНДРОМУ ВІДНОВЛЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ НА ТЛІ ПОЧАТКУ ВИСОКОАКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський обласний Центр з профілактики та боротьби за СНІДом, ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту», м. Одеса

Описано розвиток запального синдрому відновлення імунної системи (ЗСВІС), що виникає у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з глибокою імуносупресією на тлі призначення високоактивної антиретровірусної терапії. Наведено визначення, діагностичні критерії, основні рекомендації по встановленню діагнозу ЗСВІС та тактиці його ведення. Також обґрунтована доцільність використання іншої назви для даного стану – «синдром імунного рикошету» як такої, що більш точно відображає процеси, які відбуваються в цей

час в організмі хворого. Авторами запропоновано метод оцінювання ризику розвитку синдрому імунного рикошету з метою покращення якості допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, СНІД, імуносупресія, запальний синдром відновлення імунної системи, синдром імунного рикошету.

Знання в області ВІЛ-інфекції удосконалюються так швидко, що деякі питання залишаються поза ува-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гою практикуючих лікарів. Однак серед всього об'єму нової інформації є деякі моменти, які вимагають невідкладного ознайомлення. До них належить, на наш погляд, досить нове і недостатньо висвітлене у вітчизняній літературі явище – запальний синдром відновлення імунної системи. Відомо, що основним стандартом лікування ВІЛ-інфекції є застосування високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ). Призначення ВААРТ, враховуючи кількість пацієнтів, що її потребують, незабаром перестане бути прерогативою окремих лікарів, що працюють в спеціалізованих центрах з надання допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам, тобто всі фахівці з інфекційних хвороб повинні будуть мати базові знання з даного питання, що дозволить вибрати правильну тактику ведення хворого.

Перші повідомлення про випадки атипичного перебігу різних опортуністичних захворювань, які розвинулися на тлі відновлення імунної відповіді у пацієнтів, що приймали впродовж декількох тижнів антиретровірусні препарати, стали з'являтися в зарубіжній літературі з 1996 р., коли було введено трикомпонентну антиретровірусну терапію [1, 2]. Було описано перебіг цитомегаловірусної (Jacobsen, 1997), туберкульозної, МАК-інфекції (Race, 1998). Через деякий час з'явилися роботи, що систематизували знання, отримані з цього питання, і висловлювали припущення, що в основі усіх описаних захворювань лежить відновлення імунної відповіді на латентну інфекцію, що існувала до початку ВААРТ (DeSimone, 2000). Тоді ж було запропоновано загальну назву для цього стану – «синдром відновлення імунної системи», «синдром імунної реконституції», надалі – «запальний синдром відновлення імунітету». В нашій країні найбільше поширений термін «запальний синдром відновлення імунної системи» [3], нам же здається більш прийнятним термін «синдром імунного рикошету» (CIP), що підкреслює надмірність і парадоксальність процесів імунного відновлення.

В ході подальших досліджень встановлено, що ЗСВІС може розвинути у 5-10 % хворих, причому найчастіше цей стан розвивається у пацієнтів, чий рівень CD4 на момент призначення ВААРТ складав менше 200 кл¹ [4]. Істотну роль відіграють також високе вірусне навантаження (ВН) і швидкість відновлення імунітету (чим більша різниця між початковим рівнем CD4 і тим, що визначається після 1-2 міс. від початку ВААРТ, тим вища вірогідність розвитку ЗСВІС). Також необхідно зробити акцент на тому, що частіше за все ЗСВІС не є станом, який вимагає припинення ВААРТ, і не належить до її побічних ефектів [5].

У нашій країні ситуація, коли первинне звернення ВІЛ-інфікованого пацієнта відбувається у стадії клінічних проявів глибокого імунодефіциту, не є винятковою. Таким чином, знання і практичні рекомендації по веденню пацієнтів зі ЗСВІС будуть актуальні для спеціалістів різних напрямків.

Хоча чітке визначення запального синдрому відновлення імунної системи до сьогодні продовжує розроблятися, а його перебіг характеризується надзвичайно різноманітною симптоматикою, вирішення питання про те, чи належить захворювання, що розвивається у даного пацієнта, до ЗСВІС, є першочерговим в ході діагностичного пошуку. На користь ЗСВІС свідчить значне зростання числа CD4-лімфоцитів у момент розвитку клініки захворювання, наявність опортуністичної інфекції в анамнезі, а також використання в схемі ВААРТ інгібіторів протеази [6].

Клінічні симптоми захворювання, обумовленого ЗСВІС, переважно розвиваються в термін від 1 тижня до 3 місяців. У цей період активація імунної системи з посиленням специфічної імунної відповіді, значним зростанням рівня медіаторів запалення призводить до розвитку яскравої запальної реакції, в основі якої – пролікована або не діагностована раніше опортуністична інфекція (ОІ) – мікобактерійна, цитомегаловірусна, пневмоцистна, криптококова, токсоплазменна, тощо, при цьому прояви ОІ можуть відрізнятися від класичних.

Тактика та схеми лікування кожної з ОІ розроблені та викладені в національному протоколі [7]. За даними світової літератури, значно зменшити частоту ЗСВІС можна, відстрочивши призначення ВААРТ у пацієнтів з низькими і вкрай низькими показниками імунітету і діагностованими криптококовою, мікобактерійною, токсоплазменною інфекціями на 4-8 тиж. від початку антимікробної терапії. В той же час, при цитомегаловірусній інфекції початок антиретровірусної терапії можна не відкладати, оскільки ретиніт і вітреїт, що виникають при ЗСВІС, мають доброякісний перебіг [8-12].

Важливим моментом залишається збереження режиму прийому антиретровірусної терапії на час лікування, окрім випадків, пов'язаних з клінікою ЗСВІС, як то, наприклад, стійкий больовий синдром при цитомегаловірусному, герпетичному або кандидозному ураженні стравоходу до його припинення. Схеми лікування самої опортуністичної інфекції на фоні ЗСВІС не відрізняються від таких при звичайному веденні пацієнта, за винятком ширшого використання коротких курсів гормонотерапії, що призводять до скорочення термінів лікування хворого [13]. Ймовірно, в даному випадку деяка імуносупресивна дія кор-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тикостероїдів, опосередкована через зниження вироблення антитіл та медіаторів запалення, призводить до зменшення клінічних проявів і, отже, прискорює нормалізацію стану пацієнта.

Пацієнти і методи

Серед загальної кількості пацієнтів, що проходили стаціонарне лікування в Одеському обласному центрі з профілактики і боротьби зі СНІДом (ОЦПБ СНІД), нами було виділено групу з 32 чол. з достовірно встановленим діагнозом синдрому імунного рикошету (CIP), з них 21 хворого (65,6 % від загальної кількості хворих з встановленим діагнозом CIP) було виписано з покращенням, в 11 випадках (34,4 % від загальної кількості хворих з встановленим діагнозом CIP) захворювання мало летальний кінець як наслідок загострення опортуністичних інфекцій на фоні відновлення імунітету.

Кількість чоловіків з встановленим діагнозом синдрому імунного рикошету складала 20 (62,5 % від загальної кількості хворих з CIP), жінок – 12 (37,5 %). Середній термін від встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції до моменту призначення ВААРТ складав 4,9 року, за винятком 3 хворих із за давненою ВІЛ-інфекцією. Рівень CD4⁺-лімфоцитів до початку терапії у 29 чол. був нижчим за 100 кл/мкл (90,6 %).

Результати досліджень та їх обговорення

За структурою діагнози, які було розцінено як синдром імунного рикошету, розподілилися таким чином: прояви туберкульозної інфекції – 15 хворих (46,9 % від загальної кількості встановлених випадків CIP); токсоплазмоз головного мозку – 8 (25,0 %); криптококовий менінгіт/менінгоенцефаліт – 3 (9,4 %); генералізація кандидозу, в тому числі з проявами ураження ЦНС – 3 (9,4 %); загострення цитомегаловірусної інфекції – 1 (3,1 %); загострення герпетичної інфекції у вигляді оперізувального герпесу – 1 (3,1 %); загострення хронічного вірусного гепатиту С – 1 хворий (3,1 %).

При цьому до призначення антиретровірусної терапії прояви ОІ були у 21 чол., в 11 випадках клініка розвинулася вперше.

Як видно, серед проявів CIP переважає туберкульозна інфекція, що є логічним наслідком значного підвищення захворюваності на туберкульоз як загалом по країні, так і серед ВІЛ-інфікованих, динаміка захворюваності яких з деяким запізненням відтворює динаміку хвороби в загальній популяції [14]. Реактивація інфекції у успішно пролікованого раніше від туберкульозу хворого як результат CIP може проявлятися загостренням туберкульозного процесу у вигляді повернення старих або появи нових симптомів чи

рентгенологічного погіршення. При цьому курси гормональної терапії, що дозволяють полегшити перебіг синдрому імунного рикошету, доцільно застосовувати, лише впевнившись, що має місце саме CIP і погіршення стану пацієнта не пов'язано з резистентністю до протитуберкульозних препаратів.

У зв'язку з тим, що кінцевою метою при веденні хворого з вперше виявленою ВІЛ-інфекцією, який потребує призначення високоактивної антиретровірусної терапії, є досягнення максимальної компенсації порушень в роботі організму в цілому та імунної системи зокрема, важливим моментом є можливість швидко і з високим ступенем вірогідності оцінити можливість ризику розвитку у хворого синдрому імунного рикошету.

Для досягнення цієї мети нами було розроблено спосіб оцінювання ризику розвитку CIP, що дозволить спростити алгоритм прийняття рішення щодо умов призначення пацієнту ВААРТ.

Нижче наведено таблицю, в яку включено п'ять параметрів, такі як рівень CD4-Т-лімфоцитів, рівень вірусного навантаження, наявність в анамнезі опортуністичних інфекцій, наявність в анамнезі туберкульозу та епізодів лихоманки (таб. 1). Кожний з зазначених показників пропонується оцінювати від 0 до 2 балів.

Згідно отриманих після обстеження пацієнта даних, пропонується наступна інтерпретація результатів:

- 0-4 бали – низький рівень ризику розвитку CIP;
- 5-7 балів – середній рівень ризику розвитку CIP;
- 8-10 балів – високий рівень ризику розвитку CIP.

З вищенаведеного випливає, що CIP, вчасно встановлений і правильно пролікований, в значній частині випадків може мати сприятливий перебіг. За даними світової літератури, показники смертності пацієнтів, у яких розвинувся CIP, не перевищують показники смертності пацієнтів без цього синдрому (Park, 2006). Цей факт при вирішенні питання про призначення ВААРТ схиляє чашу ваг на користь призначення противірусної терапії за умови посиленого спостереження за пацієнтами з високим ризиком розвитку CIP.

Висновки

1. Розвиток CIP – явище, що піддається прогнозуванню, медикаментозній корекції і при правильному веденні перебігає досить сприятливо.
2. CIP не є побічною дією антиретровірусної терапії і не слугує критерієм її відміни.
3. Частота виникнення CIP може бути зменшена за рахунок більш раннього виявлення пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і, відповідно, призначення їм ВААРТ в терміни, коли імуносупресія не сягнула критичного рівня.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Оцінювання ризику розвитку синдрому імунного рикошету (CIP)

Показник	Дані на момент початку ВААРТ		
	2 бали	1 бал	0 балів
Рівень CD4-Т-лімфоцитів	Менше 50 кл./мкл	Від 50 до 150 кл./мкл	Більше 150 кл./мкл
Рівень вірусного навантаження	Вищий 500 000 РНК коп./мкл	Від 100 000 до 500 000	Менший 100 000 РНК коп./мкл
Наявність в анамнезі опортуністичних інфекцій	Більше 2	1-2	Відсутня
Туберкульоз в анамнезі	ВААРТ призначається на тлі щойно розпочатого лікування дисемінованого або мультирезистентного туберкульозу	Захворювання та/або рецидив туберкульозного процесу	Відсутній або один епізод малої форми туберкульозу
Лихоманка	Тривале або безперервне підвищення температури тіла до субфебрильних та/або фебрильних цифр протягом останніх 6 міс.	Епізоди підвищення температури тіла до субфебрильних цифр протягом останніх 6 міс.	Відсутня або наявні поодинокі уточнені епізоди (на фоні ГРВІ тощо)

4. Видається доцільною розробка окремих методичних рекомендацій з призначення ВААРТ, моніторингу динаміки відновлення імунної системи і лікування CIP у разі його розвитку для пацієнтів з вкрай низьким рівнем імунітету (CD4<100 кл./мкл) та/або з високим рівнем вірусного навантаження.

Література

1. Immune reconstitution in the first year of potent antiretroviral therapy and its relationship to virologic response / [E. Connick, M.M. Lederman, B.L. Kotzin et al.] // J. Infect. Dis. – 2000. – N 181. – P. 358-363.
2. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options / M. David, D.F. Willem, V. Annelies, F. Charles // AIDS Research and Therapy. – 2007. – P. 4-9.
3. Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків».
4. French MA. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Reappraisal / M.A. French // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48, N 1. – P. 101-107.
5. Jacobson M.A. Clinical Implications of Immune Reconstitution in AIDS. HIV In Site Knowledge Base Chapter / M.A. Jacobson // [http:// www.hivinsite.com](http://www.hivinsite.com) / InSite. – January, 2006.
6. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы – состояние, возникающее в ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов / А.И. Гоженко, В.С. Гойдык, Н.С. Гойдык, В.Н. Михальчук // Журнал НАМН. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 227-234.
7. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків. – Київ, 2006. – С. 11-13.
8. Abgrall S. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era / S. Abgrall, C. Rabaud, D. Costagliola // Clin. Infect. Dis. – 2001. – N 33. – P. 1747-1755.

9. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study / [C. Mussini, P. Pezzotti, J.M. Miro et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – N 38. – P. 565-571.

10. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up / [P. Phillips, S. Bonner, N. Gataric et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – N 41. – P. 1483-1497.

11. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: A Prospective Study / [Tihana Bicanic et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2009. – N 51. – P. 130-134.

12. Beishuizen S.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: immunopathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment and prevention / S.J. Beishuizen, S.E. Geerlings // The Netherlands J. Med. – 2009. – Vol. 67, N 10. – P. 327-331.

13. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome / [G. Meintjes et al.] // AIDS. – 2010. – N 24. – P. 2381.

14. Туберкулез и пневмонии у ВИЧ-позитивных пациентов: анализ заболеваемости / [В.С. Гойдык, Н.С. Гойдык, Л.И. Ковтунович и др.] // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 1 (01). – С. 72-77.

POSSIBILITIES OF INFLAMMATORY SYNDROME ORIGIN PROGNOSTICATION OF PROCEEDING IN IMMUNE SYSTEM ON BACKGROUND OF HIGH-ACTIVITY ANTIRETROVIRAL THERAPY BEGINNING

V.S. Hoydyk, N.S. Hoydyk, A.I. Hozhenko

SUMMARY. Development of the «immune reconstitution inflammatory syndrome» (IRIS) that arises up in HIV-infected patients with a deep

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

immunosuppression on a background setting of high active antiretroviral therapy is described in the article. Determination over, diagnostic criteria, basic recommendations, is brought on establishment of diagnosis of IRIS and tactics of his conduct. Also reasonable expediency of the use of other name for this state is a «syndrome of immune ricochet» as such, that represents processes that take place at this time in the organism of patient more exactly.

The method of evaluation of risk of development of syndrome of immune ricochet offers authors with the aim of improvement of quality of help of HIV – to the infected patients.

Key words: HIV-infection, AIDS, immuno-suppression, immune reconstitution inflammatory syndrome, syndrome of immune ricochet.

Отримано 20.11.2013 р.

© Капустін Ю.М., Жандарова Н.О., 2013
УДК 616-036.1:578833.2:575.22

Ю.М. Капустін, Н.О. Жандарова

ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ IL28B НА ПЕРЕБІГ HCV-ІНФЕКЦІЇ

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

При дослідженні пацієнтів на варіанти поліморфізму гену IL28B (rs12979860 та rs8099917) з'ясовано, що для осіб зі спонтанним кліренсом (СК) більш характерними були генотипи CC (71,4 %) та TT (85,7 %) відповідно порівняно з іншими генотипами. Для осіб з хронічним гепатитом С (ХГС) значення цих алелей відповідало 54,5 та 72,7 %. Визначення поліморфізму гену IL28B є генетично детермінованим прогностичним фактором HCV-інфекції.

Ключові слова: HCV-інфекція, спонтанний кліренс, прогностичний фактор, поліморфізм гена IL28B, генотипування.

Щороку у світі вірусом гепатиту С (ВГС, HCV) інфікується 3-4 млн людей та 350 тис вмирають від HCV-асоційованих хвороб печінки [1]. HCV-інфекція перебігає в 80-90 % випадків у формі хронічного гепатиту, інші 10-20 % хворих мають тенденцію до спонтанного одужання (СО) [2, 3]. В останні роки досягнуто великий успіх в аналізі прогностичних факторів спонтанного одужання та стійкої вірусологічної відповіді на проведену терапію, інтенсивно вивчаються генетично детерміновані чинники організму людини, які визначають схильність до сприятливого перебігу HCV-інфекції. Вони також впливають на здатність до спонтанного кліренсу (СК) вірусу після

інфікування [2, 4, 5]. У 2009-2010 рр. були опубліковані перші роботи, які показали, що знайдено новий генетично детермінований прогностичний фактор досягнення стійкої вірусологічної відповіді на стандартне лікування хронічного гепатиту С – варіант одонуклеотидних (точкових) поліморфізмів (SNP) гену людини інтерлейкін 28В (IL28В), що кодує інтерферон лямбда 3 типу (ІФН-λ 3). Він володіє сильною протівірусною дією і пригнічує реплікацію вірусу гепатиту С [2, 6-8]. Для оцінки прогнозу HCV-інфекції найчастіше використовується два основні SNP IL28В на локусах 19 хромосоми: rs12979860 та rs8099917. Одонуклеотидні поліморфізми визначають різницю між людьми в певних генах. Залежно від нуклеотидів у цих локусах, виділені алелі С (цитозин), Т (тимін), G (гуанін) і відповідні генотипи: для rs12979860 – CC, CT, TT, а також TT, TG, GG для rs8099917. Сприятливими є SNP CC rs12979860 та TT rs8099917. Всі інші генотипи визначають негативний прогноз [7, 9, 10]. Отримані дані, що генотипи IL28В є незалежним і найбільш достовірним чинником, що впливає на частоту ранньої і стійкої вірусологічної відповіді на протівірусну терапію (ПВТ) серед інших факторів прогнозу [2, 11, 12]. Виявлено, що генотип CC пацієнтів порівняно з генотипами CT або TT достовірно збільшує частоту стійкої вірусологічної відповіді у

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пацієнтів з 1-м генотипом ВГС, а також асоціюється зі СК [11, 13-15].

Як показали дослідження, генотип IL28B є незалежним і найбільш достовірним чинником, що впливає на частоту СК вірусу гепатиту С. Відзначено, що частота поширення генотипу CC значно менша у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) порівняно з групою пацієнтів зі СК тієї ж етнічної приналежності. Це передбачає асоціацію генотипу CC з більш високою частотою СК HCV [16].

Метою дослідження є вивчення впливу генотипу IL28B пацієнтів на перебіг HCV-інфекції: ймовірність СК та хронізацію процесу в українській популяції.

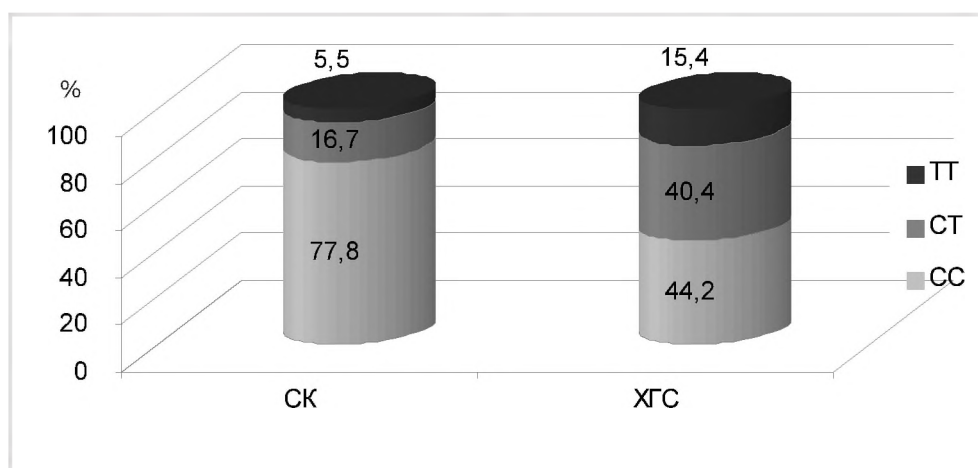
Пацієнти і методи

У нашому дослідженні проводилось обстеження двох груп пацієнтів з HCV-інфекцією (усього 70 осіб віком 22-66 років). 1 група – це пацієнти зі СК HCV (анти-HCV сум., анти-HCV IgG cor – позитивні та хоча б один показник з антитіл до неструктурних білків анти-NS3, анти-NS4, анти-NS5 – позитивні, РНК HCV – негативні дворазово з інтервалом 6 міс.). 2 група – пацієнти з ХГС (анти-HCV сум., анти-HCV IgG cor та хоча б один з анти-NS3, анти-NS4, анти-NS5 – позитивні, РНК HCV – позитивні). Таким чином, до першої групи були включені 18, до другої – 52 особи. В якості матеріалу для дослідження використовувалась ДНК, яка була виділена з крові. Кожна з цих груп була обстежена на варіанти поліморфізму гену IL28B за допомогою комплекту

реагентів для визначення генетичних поліморфізмів методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу «ІмуноГенетика IL28B» (ДНК Технологія, Росія) на обладнанні CFX96 (BioRad, США) та ДТ96 (ДНК Технологія, Росія) згідно з інструкціями виробників. Для оцінки прогнозу HCV-інфекції ми використали два основні SNP: rs12979860 з можливими варіантами генотипів – CC, CT, TT та rs8099917 з можливими генотипами – TT, TG, GG [2, 4, 7]. Для визначення значущості отриманих результатів використано критерій χ^2 (Хі-квадрат). Статистично значущою вважалась 95 % вірогідність відмінності ($p < 0,05$). Статистична обробка отриманих результатів виконувалась за допомогою програми SPSS v17.0 (IBM, США).

Результати досліджень та їх обговорення

При обстеженні пацієнтів на варіант поліморфізму rs12979860 гену IL28B нами було визначено, що серед пацієнтів першої групи зі СК (13 жінок та 5 чоловіків, 21-69 років, середній вік – 44 роки, стандартне відхилення – 14,957) генотип CC виявився у 14 випадках (77,8 %); генотип CT – у 3 пацієнтів (16,7 %) та генотип TT – в 1 пацієнтки (5,5 %). У 52 пацієнтів з ХГС (17 жінок та 35 чоловіків, 22-66 років, середній вік 41 рік, стандартне відхилення 12,032) генотип CC виявився в 23 випадках (44,2 %), генотип CT – у 21 випадку (40,4 %) та генотип TT – у 8 (15,4 %) випадках (мал. 1).

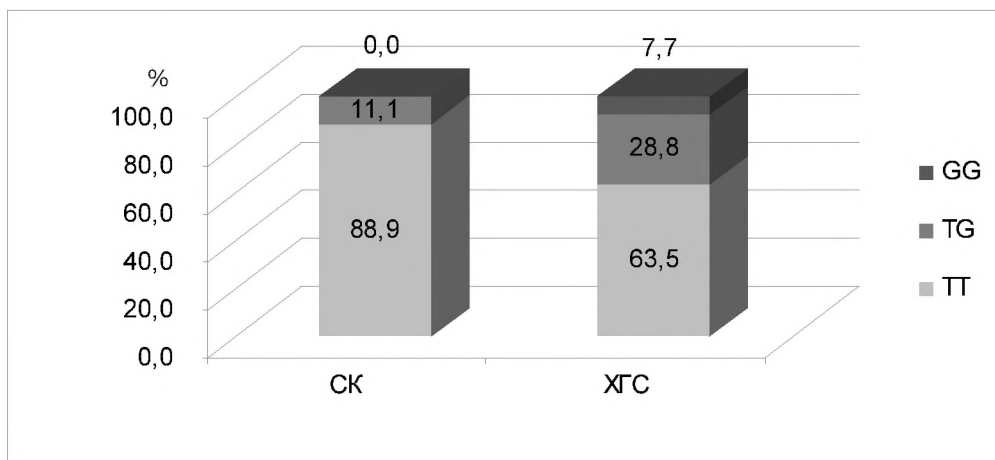


Мал. 1. Генотипування IL28B на поліморфізм rs12979860 (CC, CT, TT) серед пацієнтів з ХГС та СК HCV ($p=0,049$).

Дослідження гену IL28B на варіант поліморфізму rs8099917 визначило, що для пацієнтів зі СК є більш характерним генотип TT, що виявився у 16 осіб (88,9 %), генотип TG – у 2 пацієнтів (11,1 %) та генотип GG у нашому обстеженні виявлений не був. Для

пацієнтів з ХГС при обстеженні на варіант поліморфізму rs8099917 IL28B з'ясовано, що генотип TT також домінує – 33 випадки (63,5 %), генотип TG визначився у 15 випадках (28,8 %) та генотип GG – у 4 (7,7 %) випадках (мал. 2).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Генотипування IL28B на поліморфізм rs8099917 (TT, TG, GG) серед пацієнтів з ХГС та СК HCV ($p=0,114$).

Порівняння двох груп пацієнтів за допомогою критерію χ^2 показало статистично значущу відмінність по SNP у зоні rs12979860 ($p=0,049$). В той же час, SNP у зоні rs8099917 між групами достовірно не відрізнялися ($p=0,114$).

У групі з ХГС розподілення генотипів HCV складало так: 1 генотип – у 40 пацієнтів (76,9 %), 2 генотип – у 3 (5,8 %), 3 генотип – у 9 (17,3 %).

За даними американських досліджень (обстеження 136 осіб жіночої статі у середньому віці 27 років на поліморфізм rs12979860 IL28B), СК більш характерний для пацієнтів з генотипом CC, ніж CT та TT (відповідно 64, 24 та 4 %), що свідчить про поліморфізм IL28B як важливий фактор прогнозу перебігу HCV-інфекції, а варіант генотипу CC найбільш сприятливий для СК [5].

В іншому американському дослідженні (що включило 1671 пацієнта з 1b генотипом на лікуванні пегільованим ІФН і рибавирином впродовж 48 тижнів) по генотипуванню на поліморфізм rs12979860 IL28B встановлено: швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) на 4-му тижні лікування частіше відмічається у пацієнтів з генотипом CC, ніж з CT та TT (28, 5 та 5 % відповідно). Рання вірусологічна відповідь (РВВ) на 12-му тижні лікування відмічається у пацієнтів з генотипами CC (87 %), CT (38 %) та TT (28 %). Стійка вірусологічна відповідь (СВВ) через 24 тижні після закінчення лікування – в 69, 33 та 27 % відповідно. Подібні результати визначені при обстеженні афро-американських та іспанських пацієнтів. Наявність CC генотипу була найсильнішим предиктором СВВ (95 %). ШВВ також була визначена як предиктор СВВ незалежно від генотипування. У пацієнтів без ШВВ присутність CC була асоційована з СВВ: 66, 31 та

24 % у 3-х групах генотипів відповідно. Дані дослідження свідчать про rs12979860 поліморфізм IL28B як предиктор СВВ при лікуванні пегільованим інтерфероном і рибавирином у пацієнтів з 1b генотипом [15].

Серед усіх пацієнтів зі СК нашого дослідження наявність жовтяничної форми гострого гепатиту С відмічається в 1 випадку. Для нього є характерним генотип CC поліморфізму rs12979860 та TT поліморфізму rs8099917. Для групи пацієнтів з ХГС жовтяниця не була характерна в жодному випадку. В цьому напрямку продовжені наші дослідження.

Дані американських дослідників свідчать, що жовтяниця впродовж гострого періоду HCV-інфекції більш характерна для пацієнтів з генотипом CC (33 %) rs12979860 IL28B проти інших генотипів CT, TT (16 %). Крім того, у пацієнтів з генотипом CC ймовірність випадків СК у пацієнтів з жовтяницею та без жовтяниці приблизно рівна (56,3 проти 60,6 %). У пацієнтів з іншими генотипами (CT, TT) жовтяниця впродовж гострого періоду асоціюється з високою ймовірністю СК HCV (95 %) [5].

Висновки

1. На можливість спонтанного одужання при зараженні вірусом гепатиту С впливають генетичні фактори, особливо поліморфізм rs12979860 гену IL28B.

2. Генотип CC rs12979860 в більшості випадках є індикатором СК порівняно з другими генотипами (CT, TT).

3. Щодо варіанту поліморфізму rs8099917 гену IL28B генотип TT значно збільшений в обох групах пацієнтів (зі СК та ХГС) порівняно з TG та GG. Отримані дані є доказом того, що генотип CC варіанту поліморфізму rs12979860 гену IL28B є генетично детермінованим прогностичним фактором HCV-інфекції.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перспективи подальших досліджень пов'язані з продовженням досліджень варіантів поліморфізму гену IL28B (rs12979860 і rs8099917) в українській популяції в поєднанні з іншими прогностичними факторами СК та СВВ при HCV-інфекції.

Література

1. Всемирная организация здравоохранения. Гепатит С [Электронный ресурс] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/index.html>.
2. Спонтанный клиренс HCV: связь с полом, возрастом, генотипом вируса, путями передачи инфекции, маркерами HBV и HIV / [С.В. Федорченко, Т.Л. Мартынович, О.В. Ляшок и др.] // Терапевт. архив. – 2010. – № 3. – С. 52-56.
3. Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28 / [А.Н. Козина, Д.Д. Абрамов, Е.А. Климова и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 39-43.
4. Genetic variants in the CCR gene cluster and spontaneous viral elimination in hepatitis C-infected patients / [S. Mascheretti, H. Hinrichsen, S. Ross et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2004. – Vol. 136, N 2. – P. 328-333.
5. A polymorphism near IL28 B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice / [H.L. Tillmann, A.J. Thompson, K. Patel et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, N 5. – P. 1586-1592.
6. Genetic variation in IL28 B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / [D. Ge, J. Fellay, A.J. Thompson et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 461, N 7262. – P. 399-401.
7. Genetic variation in IL28 B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study / [A. Rauch, Z. Kutalik, P. Descombes et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138, N 4. – P. 1338-1345.
8. Genetic variation in IL28 B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / [D.L. Thomas, C.L. Thio, M.P. Martin et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 461, N 7265. – P. 798-801.
9. Morgan T.R. IL28B-Genotype Testing Now and in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents / T.R. Morgan, T.R. O'Brien // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 9, N 4. – P. 293-294.
10. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / [Y. Tanaka, N. Nishida, M. Sugiyama et al.] // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 1105-1109.
11. Маевская М.В. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования РНГ-М3/Р01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С / М.В. Маевская // РЖГГК. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 52-59.
12. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response / [A. Mangia, A.J. Thompson, R. Santoro et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 821-827.
13. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / A. Craxi // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 245-264.
14. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy / [V. Suppiah, M. Moldovan, G. Ahlenstiel et al.] // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 1100-1104.
15. Interleukin-28 B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus / [A.J. Thompson, A.J. Muir, M.S. Sulkowski et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 9, N 1. – P. 120-129.
16. IL28B polymorphism does not determine outcomes of hepatitis B virus or HIV infection / [M.P. Martin, Y. Qi, J.J. Goedert et al.] // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 202, N 11. – P. 1749-1753.

DETERMINING THE INFLUENCE OF IL28B GENE POLYMORPHISM ON THE COURSE OF HCV-INFECTION

Yu.M. Kapustin, N.O. Zhandarova

SUMMARY. *In the study of patients on the variants of IL28B gene polymorphism (rs12979860 and rs8099917) it was found that genotypes CC (71.4 %) and TT (85.7 %) respectively were more characteristic for individuals with spontaneous HCV clearance (SC) as compared with others. Signification of these alleles corresponded to 54.5 % and 72.7 % for the people with chronic hepatitis C. IL28B gene polymorphism is a genetically determined predictor of HCV-infection.*

Key words: *HCV-infection, spontaneous HCV clearance, predictor, IL28B gene polymorphism, genotyping.*

Отримано 12.04.2013 р

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Малиш Н.Г., Чемич М.Д., Коваленко О.І., 2013
УДК 616.98:579.842.14]-036.2(47+57)

Н.Г. Малиш, М.Д. Чемич, О.І. Коваленко

СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ

Сумський державний університет, Сумська регіональна державна лабораторія ветеринарної медицини

*Епідемічний процес сальмонельозу у північно-східному регіоні України в 1971-2012 рр. характеризувався періодичністю (інтервал 16-19 років) і незначними щорічними коливаннями, з вираженою літньо-осінньою сезонністю. Темп приросту захворюваності протягом зазначеного періоду склав 0,2 %. В етіологічній структурі недуги превалювала *S. enteritidis*. Групою ризику були «неорганізовані» діти ($p < 0,05$).*

Ключові слова: сальмонельоз, епідемічний процес, етіологічна структура.

Серед гострих кишкових інфекцій з кожним роком все більшого значення набуває сальмонельоз [1, 2]. За складністю епізоотології, епідеміології і профілактики сальмонельоз як зооноз немає собі рівних [3-5]. Поліетіологічність, розповсюджене носійство та контамінація сальмонелами продуктів тваринного походження і об'єктів зовнішнього середовища сприяли тому, що, незважаючи на здійснюваний широкий комплекс профілактичних заходів, не тільки істотного зниження, а навіть стабілізації захворюваності, досягти не вдалося [6-9].

Тривале зростання захворюваності на сальмонельоз і необхідність вдосконалення системи епідеміологічного нагляду за ними визначили актуальність даного дослідження.

Мета роботи – встановити особливості епідемічного процесу (ЕП) сальмонельозу в Сумській області.

Матеріали і методи

Проведений ретроспективний аналіз захворюваності на сальмонельоз у Сумській області за 1971-2012 рр. з використанням даних галузевої статистичної звітності (ф. 40-здоров) ГУ Держсанепідслужби у Сумській області (державна статистична звітність ф. № 1, місячна, державна статистична звітність ф. № 2).

Частоту виділення сальмонел з патологічного матеріалу, забраного від трупів полеглих і хворих тварин, визначали за звітами Сумської регіональної державної лабораторії ветеринарної медицини за 2003-2012 рр.

У роботі використовували дескриптивні та аналітичні прийоми епідеміологічного методу досліджень. Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням загальноприйнятих параметричних (частота інцидентності, показник середнього темпу зниження ($T_{\text{зн.}^{\text{сер.}}}$)/зростання ($T_{\text{зр.}^{\text{сер.}}}$) захворюваності, коефіцієнт кореляції, середня похибка коефіцієнту кореляції, коефіцієнт вірогідності, індекс сезонності) критеріїв статистики [10].

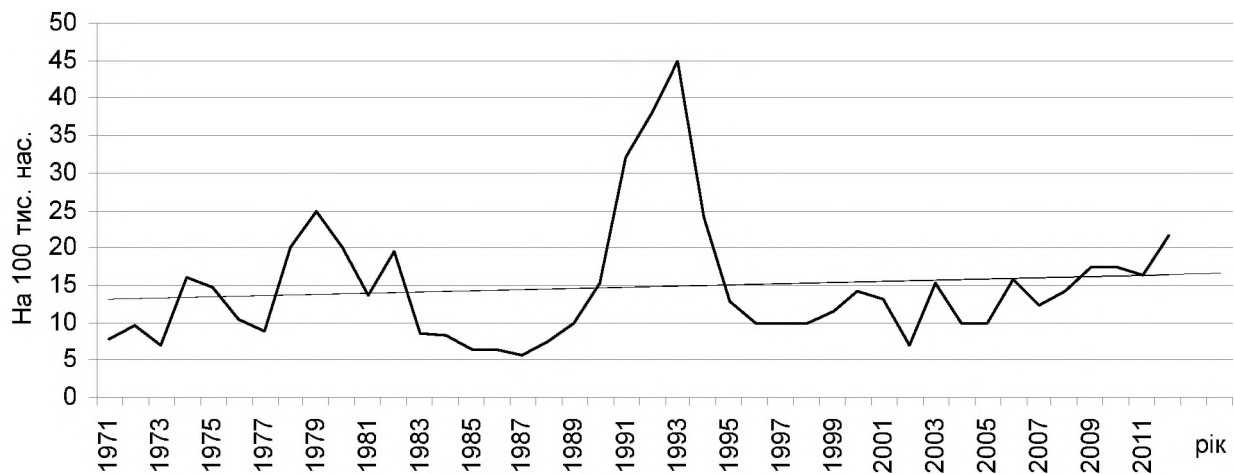
Результати досліджень та їх обговорення

Досліджуючи багаторічну (1971-2012 рр.) динаміку захворюваності населення Сумщини на сальмонельоз, встановили, що у ній можна виділити декілька періодів з певною епідеміологічною своєрідністю, незважаючи на те, що у цілому інцидентність характеризувалася як стабільна, оскільки $T_{\text{пр.}^{\text{сер.}}} = 0,2 \%$ (мал. 1).

В 1971-1973 рр. захворюваність на сальмонельоз не перевищувала 10,0 на 100 тис. нас., у наступні роки відбулось зростання до 16,0 і 14,6 та 20,0; 24,8; 20,1; 13,7; 19,4 на 100 тис. нас. відповідно в 1974, 1975 та 1978-1982 рр. З 1983 по 1989 рр. інцидентність була найнижчою за весь досліджуваний період і знаходилася у межах 5,7-9,8. Початок наступної хвилі підвищення захворюваності з піком у 1993 р. (44,9 на 100 тис. нас.) був зареєстрований в 1990 р. З 1995 р. до 2011 р. ЕП сальмонельозу, на тлі помірної тенденції до зростання ($T_{\text{пр.}^{\text{сер.}}} = 1,8 \%$), характеризувався малими циклами з невеликою амплітудою (рівень коливався від 9,9 до 16,4). У 2012 р. відбулось чергове зростання захворюваності, темп росту інцидентності склав 132,3 % (мал. 1).

Таким чином, у динаміці багаторічної захворюваності на сальмонельоз на Сумщині були три значних підвищення (1979-1980 рр., 1993-1994 рр., 2012 р.) та невеликі періодичні коливання з характерними підвищеннями та спадами з інтервалами в 1-2 роки. На нашу думку, це свідчить про те, що на рівень інцидентності впливали як постійно діючі фактори (недотримання вимог технологічної і кулінарної обробки

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



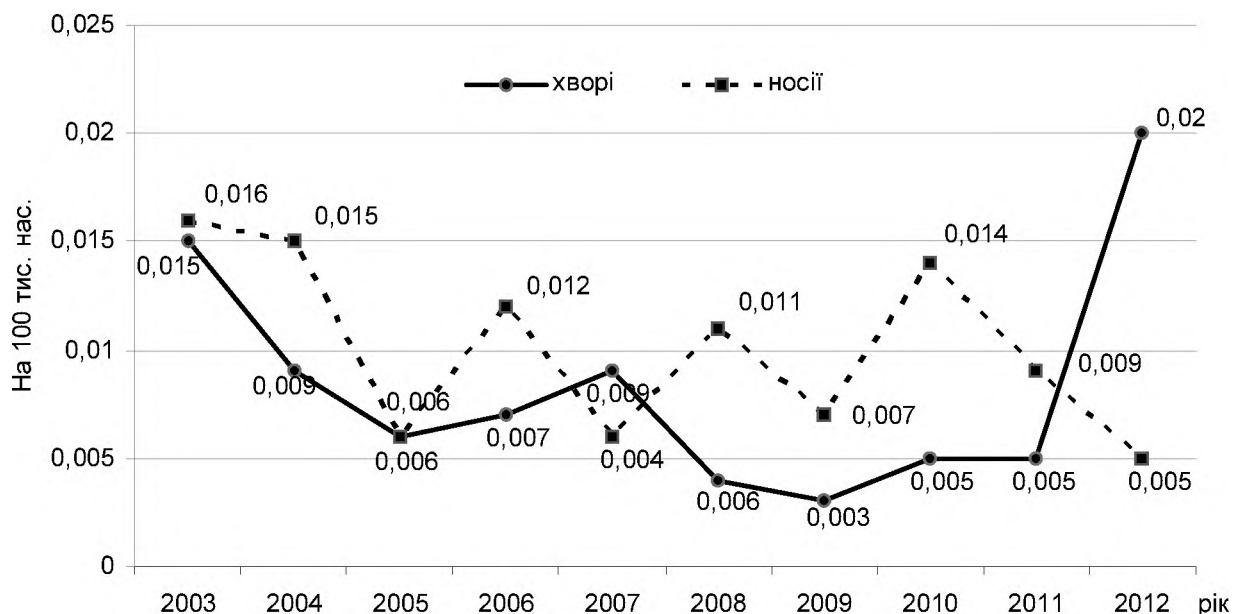
Мал. 1. Динаміка захворюваності на сальмонельоз.

продуктів харчування), які визначали багаторічну епідемічну тенденцію, так і чинники, які діяли періодично або випадково (активізація епізоотичного процесу серед домашніх сільськогосподарських тварин, постачання у заклади торгівлі м'яса, м'ясних продуктів, яєць з неблагополучних із сальмонельозу господарств).

Згідно висновків експертів ВООЗ, істинне число випадків сальмонельозу у світі лишається невідомим. Вони вважають, що навіть при чітко працюючій системі реєстрації їх виявляється не більше 5-10 %, оскільки значна частина недуги перебігає у легкій або

стертій формі, без виражених клінічних проявів, а тому переважна кількість випадків захворювань залишаються невиявленими і неврахованими [3, 7].

В Україні передбачена окрема реєстрація хворих на сальмонельоз і виявлених бактеріовиділювачів сальмонел. Про масштаби поширення недуги судять переважно за кількістю хворих. Досліджуючи звітність про профілактичні обстеження декретованих осіб, нами було встановлено, що частота виявлення носіїв серед даного контингенту населення перевищувала кількість офіційно зареєстрованих хворих на сальмонельоз (в окремі роки більш ніж у 2 рази) (мал. 2).



Мал. 2. Динаміка виявлення носіїв сальмонел і хворих на сальмонельоз.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На нашу думку, вищезазначене свідчило, що ЕП сальмонельозу певною мірою є прихованим. Якщо підсумувати показники захворюваності і носійства, то офіційні дані про кількість уражених сальмонелами значно збільшились. Вважаємо, що відсутність інформації про істинну ураженість населення ускладнює виявлення причин захворювання та не дозволяє ефективно проводити профілактичні і протиепідемічні заходи.

Водночас, визначаючи на сучасному етапі значення людини як джерела збудника сальмонельозу, встановили, що принципових змін не відбулося: при даній нозології людина залишається другорядним джерелом інфекції. В результаті проведеного кореляційного аналізу ($r=0,21$; $m_r=0,3$; $t=0,7$) встановили, що вірогідного зв'язку між частотою виявлення серед декретованого контингенту носіїв сальмонел і показниками захворюваності населення немає.

Терміном «сальмонельоз» позначають велику групу гострих інфекційних захворювань, збудниками яких є численні представники роду *Salmonella*. У рід сальмонели, згідно із сучасними класифікаторами, входять 2 види: *Salmonella bongori* і *Salmonella enterica*. Сальмонели виду *Salmonella bongori* непатогенні для людини. Велика кількість серотипів *Salmonella enterica* – збудники, що спричинюють захворювання людини. Підвид *Salmonella enterica enterica* складається з серогруп: А, В, С, D, Е.

Нами встановлено, що на сучасному етапі (2003-2012 рр.) в етіологічній структурі сальмонельозу преувальювали сальмонели серогрупи D (діапазон 68,6-88,5 %). Питома вага *S. enteritidis* становила 71,1-88,5 %. Частка *S. typhimurium*, яка належить до серогрупи В, хоча і була значно меншою, однак при цьому нами встановлено її зростання у динаміці більш ніж у 4 рази: з 7,6 % у 2003 р. до 30,6 % у 2012 р. Сальмонели з серогрупи А, з якої найбільш відомою є *paratyphi* А, не виділялися зовсім, питома вага серотипів *boudi*, *chester*, *infantis*, *london*, *newport*, *virchow* і *anatum* коливалася від 0,3 до 0,9 %.

Таким чином, на сучасному етапі при переважанні *S. enteritidis* в етіологічній структурі сальмонельозу нетифоїдної групи, спостерігалось зростання ($p<0,005$) питомої ваги *S. typhimurium*. Відомо, що перший з вищезазначених збудників адаптований до організму птахів, другий може спричинювати генералізацію інфекційного процесу як у великої рогатої худоби, так і в інших домашніх тварин. Домінування цих двох сальмонел, по суті, є доказом не постмортальної контамінації, а прижиттєвого інфікування тварин, оскільки елементарне дотримання технологічного режиму приготування їжі і навіть неповна тер-

мічна обробка забезпечують знищення збудника на поверхні сировини.

Якщо врахувати, що сприйнятливість людей, навіть до самих патогенних для людини *S. typhimurium* і *S. enteritidis*, є невисокою, а для відтворення інфекційного процесу обов'язковою умовою є спільна дія великої дози збудника і накопиченого ентеротоксину, то стає очевидною небезпечність споживання інфікованих сальмонелами тих продуктів, які або зберігалися після термічної обробки, або не проходили її взагалі.

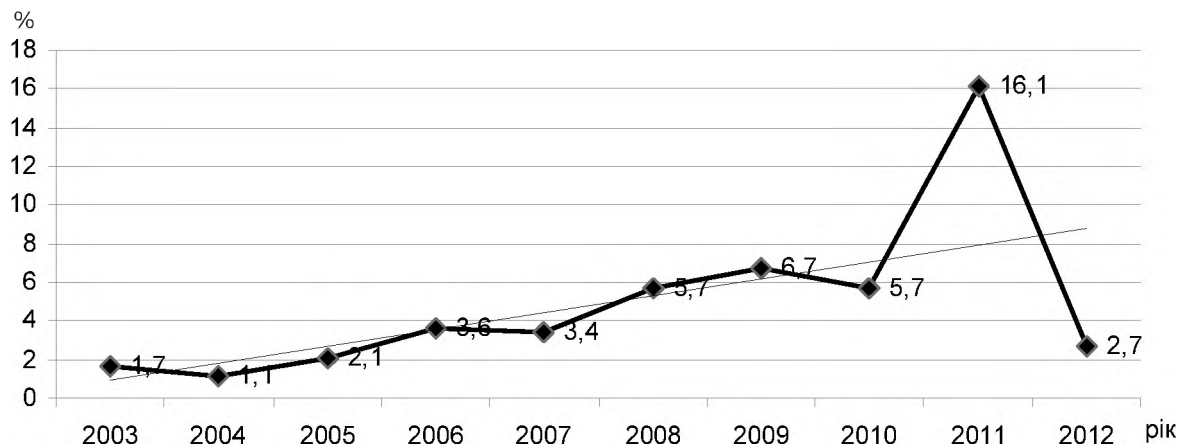
На сучасному етапі розвитку виробництва продуктів харчування мікробіологічні стандарти містять нормативи не тільки за індикаторними, але і за епідеміологічно небезпечними, потенційно патогенними і патогенними мікроорганізмами. Дослідження на наявність сальмонел є одним з орієнтирів можливості і порядку реалізації продуктів, при оцінюванні і видачі висновків працівниками лабораторій ветеринарно-санітарної експертизи. Сальмонели не повинні міститися у виробках, призначених для безпосереднього споживання. Однак їх наявність у харчовій сировині не є протипоказанням для використання у харчуванні, при дотриманні встановлених ветеринарно-санітарних правил [11].

За даними звітів лабораторії ветеринарно-санітарної експертизи, де проводилися мікробіологічні дослідження (понад 3000 щорічно) партій сировини (м'ясо, субпродукти, ковбаси, консерви, масло, яйця, риба тощо) при виробництві, експорті та імпорту за період 2003-2012 рр., лише у 2006 р., в одній із партій ковбаси була виділена *S. dublin* (у подальшому утилізована).

Водночас, аналізуючи частоту виділення сальмонел з патологічного матеріалу, забраного від трупів полеглих і хворих тварин, ми виявили, що сальмонельоз як зооноз був широко розповсюдженим на території Сумської області. Так, з м'яса вимушено забитої великої рогатої худоби були ізольовані *S. enteritidis* і *S. dublin* (перша – лише у 2003 р. в 1,7 % проб, друга – у 2003-2012 рр. у $(8,8\pm0,8)$ % випадків), з м'яса вимушено забитих свиней – *S. cholerae suis* (у $(14,7\pm0,7)$ % досліджених зразків). *S. typhimurium* виділялися з патологічного матеріалу курей у діапазоні 0,7-16,1 %, пушних звірів – у 2,9-12,8 %, бджіл – у 1,1-14,3 %, з м'яса вимушено забитої великої рогатої худоби – у 3,1-4,4 % досліджених проб. При цьому темп приросту виділення *S. typhimurium* у 2003-2012 рр. склав 8,3 % (мал. 3).

Встановивши значну поширеність сальмонельозу, спричиненого *S. typhimurium*, серед тварин, ми спробували виявити наявність кореляційного зв'язку

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 3. Динаміка виділення *S. typhimurium* з патологічного матеріалу тварин.

між частотою виділення *S. typhimurium* з патологічного матеріалу тварин і частотою ізоляції цього патогену з клінічного матеріалу хворих. Нами було встановлено, що між вищезазначеними явищами існує пряма сильна залежність ($r=0,89$; $m_r=0,1$; $t=8,9$). Тобто, активізація епізоотичного процесу цієї інфекції серед тварин зумовила ріст захворюваності на сальмонельоз, спричинений даним серотипом збудника, населення регіону.

Епідеміологічна роль різних тварин у розповсюдженні сальмонельозу неоднакова. Вона визначається не стільки поширенням хвороби серед тих чи інших тварин, скільки тіснотою зв'язків з людиною, особливостями технологічної обробки тваринних продуктів і харчування населення. Зараз одним із основних джерел сальмонел вважають курей [8]. Від птиці (особливо несучки), у якої немає клінічних ознак хвороби і продуктивність якої не знижується, можуть виділятися як *S. typhimurium*, так і *S. enteritidis*. До того ж, ці патогени, які є найбільш інвазивними сероварами серед сальмонел, можуть потрапляти в яйце (трансоваріальне інфікування).

У сучасних умовах облік сальмонелоносійства птиці не здійснюється, а тому не має можливості встановити їх істинну ураженість. Однак, факт того, що на птахокомплексах причиною загибелі кожної шостої курки була *S. typhimurium*, свідчив про надзвичайну значущість курей як джерел сальмонел.

Водночас вважаємо, що значення інших сільськогосподарських тварин як джерел сальмонельозу залишається невстановленим у повній мірі. *S. cholerae suis* і *S. dublin* у 2003-2012 рр. не було виділено з клінічного матеріалу хворих. При цьому майже у 15 % вимушено забитих свиней та майже у 9 % великої рогатої худоби були виділені відповідно *S. cholerae*

suis і *S. dublin*. Це опосередковано свідчило про те, що дані патогени безумовно могли потрапити в організм людини та при певних умовах викликати недугу. Відсутність в етіологічній структурі *S. cholerae suis* і *S. dublin*, на нашу думку, пояснюється труднощами діагностики, оскільки ці збудники у людини викликають переважно генералізовані форми недуги, які часто перебігають без кишкових проявів, а тому і не виявляються медичними працівниками.

Вважаємо, що взаємна інформованість медичної і ветеринарної служб про епідеміологічну і епізоотичну ситуації у регіоні щодо сальмонельозу, розробка і здійснення спільних комплексних заходів сприятимуть зниженню захворюваності людей на цю недугу.

Відомо, що для більшості антропонозних інфекцій і деяких зоонозних, до яких зокрема належить і сальмонельоз, характерним є повсюдний, або глобальний, розподіл по всій земній кулі. Однак рівень захворюваності на них у різних місцевостях відрізняється, що обумовлено соціальними і природними умовами. Така ж нерівномірність розподілу інцидентності можлива і серед різних груп населення і колективів [5, 6].

Для виявлення груп ризику щодо захворюваності на сальмонельоз був проведений аналіз інцидентності за віком та у межах різних соціально-побутових груп. Встановлено, що показники захворюваності дітей не тільки значно перевищували ($p<0,005$) такі у дорослих, але і мали тенденцію до зростання (табл. 1).

Досліджуючи (2006-2012 рр.) епідеміологічно значущі групи населення, ми виявили, що показники захворюваності дітей, які належать до категорії «неорганізованих» (переважно це малюки раннього віку), перевищували показники дітей з ДДЗ і школярів у 2006 р. – в 1,8 і 2,6 разу; у 2007 р. – у 3,9 і 8,7; у

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2008 р. – у 2,6 і 8,4; у 2009 р. – в 1,9 і 4,8; у 2010 р. – у 2,5 і 6,5; у 2011 р. – у 3,5 і 10,8; у 2012 р. – у 3,1 і 8,5 рази і складали відповідно 53,9; 96,7; 104,7; 81,7; 83,4; 128,3; 105,5 на 100 тис. контингенту.

Таблиця 1

Динаміка захворюваності на сальмонельоз (показник на 100 тис. контингенту)

Група	Рік									
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Діти	26,9	14,7	25,3	34,4	30,2	34,1	36,6	47,0	42,8	44,9
Дорослі	13,2	9,4	7,8	13,3	9,9	10,8	14,7	13,3	12,5	12,9

Тобто на сучасному етапі такі класичні умови і причини для зростання інцидентності на кишкові інфекції, як скупченість і недотримання санітарно-гігієнічного режиму, у випадку поширення сальмонельозу суттєвого значення не мали. Вік дитини був визначальним фактором ризику виникнення недуги. Висока сприйнятливість організму малюків до інфекції, підвищена реактивність, відсутність типоспецифічного імунітету зумовлювали захворюваність.

Дані про те, що рівень інцидентності на сальмонельоз малюків віком до 1 року перевищував дітей

віком до 14 років: у 2006 р. – у 2,6; у 2007 р. – у 5,9; у 2008 р. – у 2,7; у 2009 р. – в 1,7; у 2010 р. – у 2,6; у 2011 р. – в 1,9; у 2012 р. – у 2,2 рази і складав відповідно 48,2; 97,3; 101,9; 63,3; 96,5; 75,1; 85,8 на 100 тис. контингенту, підтверджували вищезазначене.

Вивчаючи захворюваність на сальмонельоз різних соціальних груп населення, ми встановили, що інцидентність жителів міста не тільки перевищувала ($p < 0,005$) показники серед мешканців села, але і зростає ($T_{np}^{сер} = 8,3 \%$) за досліджуваний період (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка захворюваності на сальмонельоз у місті та селі (показник на 100 тис. контингенту)

Група	Рік									
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Жителі міста	19,5	14,4	12,4	21,3	17,2	17,4	22,5	22,3	22,1	22,2
Жителі села	7,0	2,1	5,7	5,8	3,5	6,6	7,1	7,5	4,7	6,6

На нашу думку, це пов'язано з тим, що населення міст більше залежить від централізованих джерел постачання харчових продуктів, торгівлі, об'єктів громадського харчування тощо. А дані про те, що у структурі осередків сальмонельозу превалювали осередки з одним випадком захворювання (у 2003-2012 рр. їх частка знаходилася у діапазоні 92,7-98,7 %), опосередковано свідчили про те, що ряд випадків захворювання, які реєструються як спорадичні, по суті, є нерозшифрованими спалахами сальмонельозу, оскільки реально могли бути пов'язані спільним фактором передавання збудника.

Сальмонельоз належить до числа інфекційних хвороб, що реєструються цілорічно. На окремих територіях у різні роки час підвищення і зниження захворюваності може дещо зміщуватися залежно від ряду умов – кліматичних, активності факторів поширення збудника, виникнення спалахів тощо [3].

Встановили, що на території Сумщини для сальмонельозу характерною була літньо-осіння сезонність. Пік захворюваності припадав на червень

(15,6 %) і липень (14,5 %) (мал. 4). Серпень-листопад також були місяцями сезонного росту (питома вага інцидентності перевищувала середньомісячний показник і складала відповідно 11,8; 10,8; 10,1 і 9,4 %). Коефіцієнт сезонності становив 72 %, а індекс



Мал. 4. Річна динаміка захворюваності на сальмонельоз (2007-2012 рр.).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

сезонності – 2,6. Найменшу кількість випадків захворювань реєстрували у січні та грудні: відповідно 2,4 і 3,9 %.

Така динаміка, на нашу думку, пояснюється тим, що у теплу пору року створюються більш сприятливі умови для швидкого накопичення сальмонел у довкіллі, і у першу чергу в харчових продуктах. Це веде до формування переважно клінічно виражених форм інфекції, які частіше виявляються і реєструються.

Висновки

1. Протягом 40-річного досліджуваного періоду (1971-2012 рр.) у Сумській області у цілому тенденція щодо захворюваності на сальмонельоз лишалася стабільною ($T_{\text{пр}}^{\text{сер}}=0,2\%$), рівень інцидентності коливався у межах від 5,7 до 44,9 на 100 тис. нас., ЕП характеризувався періодичністю з характерними коливаннями з інтервалом у 16-19 років і малими циклами з незначною амплітудою через 1-2 роки.

2. Частота виявлення серед декретованого контингенту носіїв сальмонел у 2004, 2006, 2008-2011 рр. перевищувала ($p<0,05$) показник захворюваності, що вказувало на прихований компонент ЕП сальмонельозу.

3. В етіологічній структурі нетифоїдного сальмонельозу у 2003-2012 рр. превалювала *S. enteritidis*, частка *S. typhimurium* зросла у 4 рази і складала у 2012 р. 30,6 %.

4. Показники захворюваності на сальмонельоз дітей перевищували ($p<0,05$) дані у дорослих. Максимально ураженими були «неорганізовані» діти, при цьому рівень інцидентності не тільки перевищував показники дітей з ДДЗ та школярів ($p<0,05$), але і зріс за період 2006-2012 рр. більш ніж у 2 рази.

5. Зростання захворюваності на сальмонельоз жителів міста ($T_{\text{пр}}^{\text{сер}}=8,3\%$), літньо-осіння сезонність недуги, з піком у червні-липні (15,6 і 14,5 %), наявність прямого сильного кореляційного зв'язку ($r=0,89$; $m_r=0,1$; $t=8,9$) між частотою виділення з патологічного матеріалу тварин *S. typhimurium* і показниками інцидентності людей, опосередковано свідчили про те, що у 2003-2012 рр. харчовий шлях передавання був превалюючим.

6. Враховуючи реальну значущість в епідеміології сальмонельозу домашніх сільськогосподарських тварин, заходи профілактики повинні бути спрямовані на основні ланки харчового шляху: отримання якісної сировини, дотримання режимів транспортування і зберігання, вимог технологічної і кулінарної обробки.

Література

1. Шитова О.И. Эпидемиологические особенности, биологическая характеристика и чувствительность к антимикробным препаратам сальмонелл, циркулирующих в Пермском крае

/ О.И. Шитова, А.В. Казьянин, Ю.А. Захарова // Сибирский мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 116-120.

2. Гурьева О.В. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы этиотропной терапии сальмонеллеза Enteritidis у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Гурьева. – М., 2010. – 25 с.

3. Рожнова С.Ш. Этапы совершенствования эпидемиологического надзора за сальмонеллезами / С.Ш. Рожнова, Е.Г. Симонова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 26-29.

4. Моніторинг циркуляції збудників сальмонельозу на території Тернополя протягом 2009-2010 рр. / [В.О. Панічев, С.І. Клімнюк, О.В. Покришко та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 3 (65). – С. 48-55.

5. Динамика многолетней этиологической значимости различных по происхождению плазмидных типов *S. enteritidis* в формировании спорадической заболеваемости сальмонеллезом населения Приморского края / [Ф.Н. Шубин, Н.А. Кузнецова, В.Ю. Ананьев и др.] // Тихоокеанский мед. журн. – 2010. – № 4. – С. 12-15.

6. Integrated surveillance and potential sources of *Salmonella enteritidis* in human cases in Canada from 2003 to 2009 / [A. Nesbitt, A. Ravel, R. Murray et al.] // Epidemiol. Infect. – 2012. – Vol. 140, N 10. – P. 1757-1772.

7. *Salmonella enterica* serotype Enteritidis: increasing incidence of domestically acquired infections / [S.J. Chai, P.L. White, S.L. Lathrop et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2012. – N 54. – P. 488-497.

8. Поломошнов Н.А. Эпизоотический процесс сальмонеллеза кур в Ростовской области: Автореф. дис. ... канд. ветерин. наук / Н.А. Поломошнов. – Ростов-на Дону, 2012. – 25 с.

9. Сальмонеллез свиней / И.А. Болоцкий, В.И. Семенов, А.К. Васильев, С.В. Пруцаков // Ветеринария Кубани. – 2008. – № 2. – С. 12-14.

10. Эпидемиологический анализ. Методы статистической обработки материала / Е.Д. Савилов, В.А. Астафьев, С.Н. Жданова, Е.А. Заруднева. – Новосибирск: Наука-Центр, 2011. – 156 с.

11. Наказ МАП України і Державного Департаменту ветеринарної медицини від 07.06.2003 р. № 28 «Про затвердження Правил передзабійного ветеринарного огляду тварин і ветеринарно-санітарної експертизи м'яса та м'ясних продуктів». – Київ, 2003. – 26 с.

MODERN FEATURES OF THE EPIDEMIC PROCESS OF SALMONELLOSIS

N.H. Malysheva, M.D. Chemych, O.I. Kovalenko

SUMMARY. The epidemic process of salmonellosis in the North-Eastern region of Ukraine in 1971-2012 characterized by intervals (range 16-19 years) and minor annual fluctuations, with a pronounced summer-autumn season. The growth rate of incidence for the period was 0,2 %. In the etiological structure of the disease prevailed *S. enteritidis*. Risk group were «unorganized» children ($p < 0,05$).

Key words: salmonellosis, epidemic process, the etiological structure.

Отримано 12.09.2013 р.

**С.А. Деркач, О.В. Коцар, І.А. Воронкіна, І.А. Крилова, Л.С. Габишева,
Т.І. Тонкошкур, Т.В. Хірна**

ПОШИРЕНІСТЬ МЕТИЦИЛІНОСТІЙКИХ ШТАМІВ СТАФІЛОКОКІВ СЕРЕД ПОЗАСТАЦІОНАРНИХ ХВОРИХ З ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», Харківський національний медичний університет, Головне Управління Держсанепідслужби України в Харківській області, КП «Санепідсервіс»

Наведено результати визначення метицилінорезистентності стафілококів різними методами. Підтверджена поширеність циркуляції в регіоні позалікарняних метицилінорезистентних штамів стафілококів серед хворих з гнійно-запальними процесами та серед клінічно здорових людей групи ризику (медичних працівників стаціонарів).

Ключові слова: розповсюдженість, стафілокок, метицилінорезистентність.

Зростання етіологічної ролі умовно патогенної мікрофлори є глобальною проблемою у всьому світі. Особливе значення має тенденція до набуття такими збудниками множинної антибіотикорезистентності. Окремою проблемою стало широке розповсюдження метицилінорезистентних штамів стафілококу (MRS) [1-3].

В теперішній час у медичній практиці метицилін не застосовується через те, що характеризується нестабільністю при зберіганні. Тому чутливість штамів до β -лактамів визначається за допомогою оксациліну, при цьому використовують терміни «метициліночутливість» та «метицилінорезистентність».

Епідеміологію внутрішньолікарняного поширення MRS вивчено більш детально, у той час як масштаби розповсюдження таких штамів у позалікарняних умовах залишаються майже невідомими.

В останні десятиріччя все частіше вилучають MRS-штами, які здатні викликати інфекцію в позастаціонарних умовах у хворих, які раніше не зверталися за медичною допомогою. Ці штами отримали назву «позалікарняні MRSA» (*community-acquired MRSA*, *CA-MRSA*) [4]. *CA-MRSA* – це штами, виділені від амбулаторних хворих або протягом перших 48 годин з моменту госпіталізації в стаціонар, що виключає їх приналежність до нозокоміальних штамів, циркулюючих у даному лікувальному закладі.

Метою нашого дослідження було вивчення розповсюдження резистентних до метициліну регіональних штамів стафілококів (а саме *CA-MRSA*), вилучених із різного клінічного матеріалу.

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження були 553 особи: клінічно здорові – 204 та хворі – 349 осіб. Із них 129 – з гнійно-запальними захворюваннями шкіри та підшкірної клітковини (фурункульоз, карбункульоз, гідраденіт, абсцес, флегмона шкіри), 95 – з проявами синдрому дисбактеріозу кишечника, 80 – з ЛОР-патологією (отит, гайморит, фронтит, тонзиліт, фарингіт) та 45 осіб з гнійно-запальними процесами нижніх відділів сечостатевого тракту (цистит, уретрит, простатит). Всі хворі знаходились на амбулаторному або стаціонарному лікуванні і були обстежені в перші 2 доби після госпіталізації.

Відбір матеріалу для досліджень проводили згідно з діючими нормативними документами МОЗ України [5, 6].

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за культурально-морфологічними та біохімічними властивостями на класичних диференціально-діагностичних середовищах за стандартними методиками [7, 8].

Для зручності аналізу та статистичної обробки результатів до груп коагулазопозитивних стафілококів (CPS) включено *S. aureus* та *S. intermedius*. До групи коагулазонегативних стафілококів (CNS) – *S. haemolyticus* (93 % від усіх виділених коагулазонегативних ізолятів) та *S. cohnii*, *S. warneri* і *S. epidermidis*.

Визначення метицилінорезистентності стафілококів проводили диско-дифузійним методом (ДДМ) та методом скринінгу на агарі з оксациліном [9].

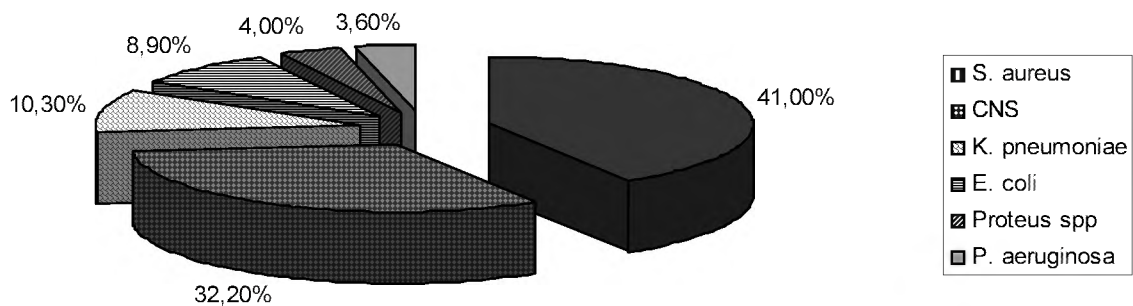
Отримані результати досліджень оброблено методом варіаційної статистики за допомогою програми MS Excel 2000, Biostat з використанням критерію χ^2 [10, 11].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Всі виділені штами стафілококів були розподілені за плазмокоагулюючою активністю та чутливістю до оксациліну на MSSA (метициліночутливі коагулазопозитивні стафілококи), MRSA (метицилінорезистентні коагулазопозитивні стафілококи), MS-CNS (метициліночутливі коагулазонегативні стафілококи) та MR-CNS (метицилінорезистентні коагулазонегативні стафілококи).

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті дослідження клінічного матеріалу встановлено, що в 73,2 % випадків етіологічним фактором гнійно-запальних захворювань були грампозитивні бактерії (41,0 % – *S. aureus*, 32,2 % – CNS). Грамнегативні бактерії зустрічалися в 26,8 % випадків. Найбільшу частку серед грамнегативної мікрофлори складали *K. pneumoniae* (10,3 %), *Escherichia coli* (8,9 %), *Proteus spp.* (4,0 %) та *Pseudomonas aeruginosa* (3,6 %) (мал. 1).



Мал. 1. Частка штамів УПМ, виділених з різних біотопів від обстежених хворих.

Отже, провідними збудниками гнійно-запальних інфекцій є стафілококи. Результати мікробіологічних

досліджень по частоті виділення стафілококів у різних категорій обстежених наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Частота вилучення стафілококів у різних категорій обстежених

Профіль пацієнтів	Кількість обстежених	<i>S. aureus</i>		CNS	
		n	%±s _g	n	%±s _g
Амбулаторні	217	101	46,5±3,4	63	29,0±3,4
Стационарні	132	74	56,1±4,3	68	51,5±3,7
Медичні працівники	115	37	32,2±4,4	28	24,3±3,2
Студенти	89	15	16,9±4,0	19	21,3±3,2
Всього	553	227	41,0±2,1	178	32,2±2,0

Встановлено, що найбільша частка штамів *S. aureus* та CNS із аналізованої вибірки припадає на стаціонарних пацієнтів, обстежених в перші дві доби (56,1 та 51,5 % відповідно). Серед амбулаторних хворих кількість *S. aureus* переважала над кількістю CNS, відповідно (46,5±3,4) та (29,0±3,4) %. Серед медичних працівників, як і студентів, кількість вилучених *S. aureus* та CNS була майже на одному рівні (32,2±4,4) і (24,3±3,2) %; (16,9±4,0) і (21,3±3,2) % відповідно. Серед студентів частота виділення *S. aureus* була достовірно меншою, ніж серед медичних працівників ($\chi^2 < 0,05$).

У подальших дослідженнях ми визначали кількість MRSA серед циркулюючих на даній території стафілококів.

Отримані результати експериментальних досліджень дозволили встановити, що кількість MRSA, визначена диско-дифузійним методом (ДДМ), склала 55,1 %.

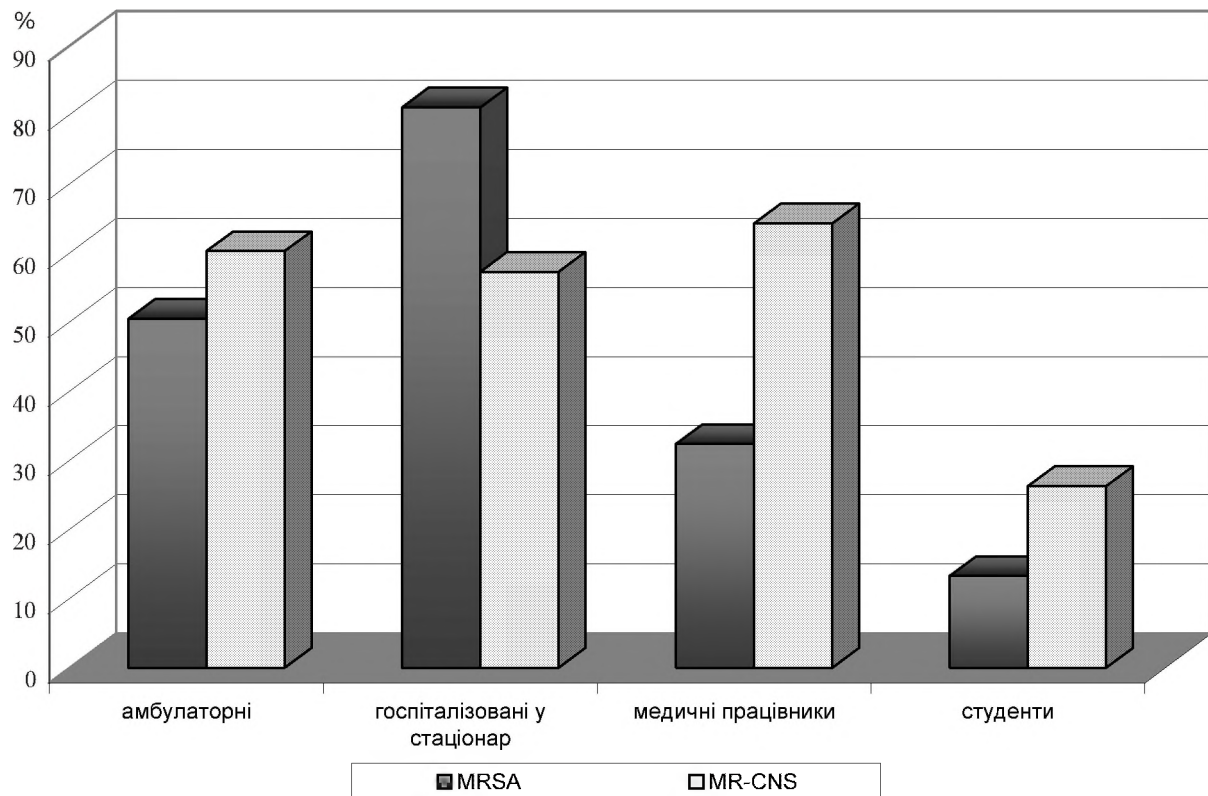
Серед штамів CNS кількість MR-CNS складала 56,2 %. Достовірна різниця у порівнянні з MRSA-штамами була відсутня ($\chi^2 > 0,05$).

Встановлено, що серед різних категорій обстежених кількість MRSA вище у хворих, госпіталізованих до стаціонару (81,1 %) (мал. 2).

Серед студентів частота виділення MRS була достовірно меншою, ніж серед медичних працівників ($\chi^2 < 0,05$).

Кількість MR-CNS серед амбулаторних та госпіталізованих до стаціонару обстежених осіб достовірно не відрізнялась ($\chi^2 > 0,05$) (мал. 2).

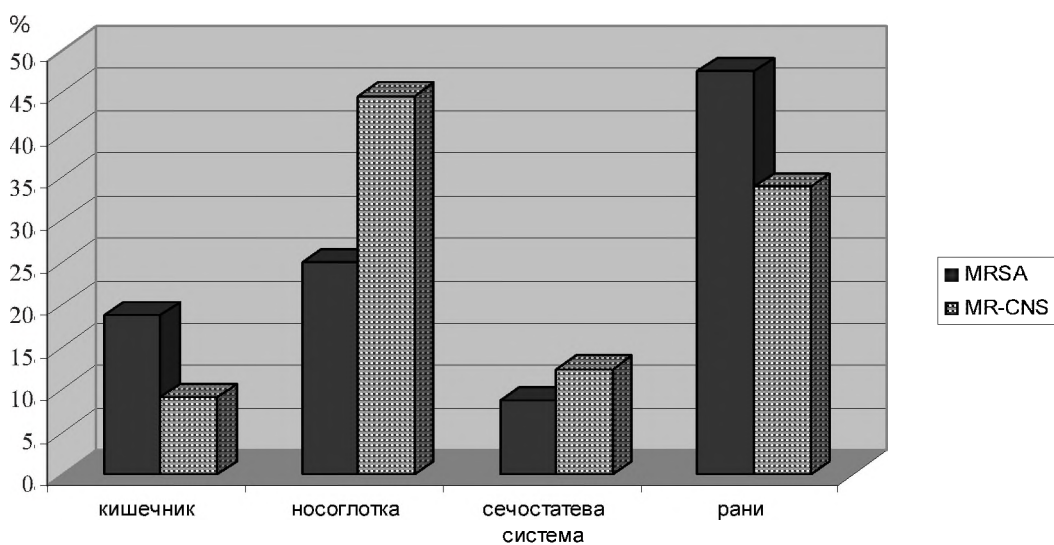
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Частка MRSA та MR-CNS у різних категорій обстежених осіб.

Також проведений аналіз частоти вилучення MRS-штамів залежно від біотопу вилучення. Основними видами клінічного матеріалу, з якого були виділені MRSA штами, є рановий ексудат (47,5 %) та мазки з

носоглотки (25,0 %). У хворих з синдромом дисбактеріозу кишечника MRSA штами були вилучені у 18,75 % випадків (мал. 3).



Мал. 3. Частка штамів MRSA, виділених із різних біотопів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як видно з малюнка 3, більшість штамів MR-CNS були виділені з носоглотки та ран – відповідно 44,6 та 33,9 %. Достовірна відмінність спостерігалась при визначенні кількості штамів MR-CNS, які були виділені з кишечника та сечостатевої системи, кількість яких була значно менша, відповідно 9,1 та 12,4 %. З носоглотки кількість виділених MR-CNS була достовірно більшою, ніж MRSA.

Відомо, що резистентність стафілококів до оксациліну (метициліну) обумовлена трьома основними механізмами:

а) продукцією додаткового пеніцилінзв'язуючого білка – ПЗБ-2а (фермент, який приймає участь у синтезі клітинної стінки), що кодується хромосомним геном *tesA* – класична, або істинна, резистентність до метициліну (оксациліну);

б) інактивацією внаслідок гіперпродукції β -лактамаз;

в) модифікацією нормальних ПЗБ [12-14].

Згідно Наказу МОЗ України №167, запропоновані такі методи визначення метицилінорезистентності: ДДМ, скринінг на агарі з оксациліном, визначення мінімальної інгібуючої концентрації оксациліну (MIK), виявлення гену *tesA* у полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР). Основним із них, що найчастіше застосовується в роботі бактеріологічних лабораторій, залишається ДДМ. В основі даного методу лежить здатність антибактерійних препаратів дифундувати у поживне середовище, пригнічуючи ріст мікроорганізмів, нанесених на поверхню агару газонним методом.

Цей метод дозволяє виявити сам факт фенотипового прояву метицилінорезистентності у досліджених культур без визначення її природи, тобто механізму формування резистентності. У таблиці 2 наведена кількість MRSA штамів у різних категорій обстежених методом диско-дифузії.

Таблиця 2

Питома частка MRS, вилучених від хворих з гнійно-запальними захворюваннями та здорових ДДМ

Профіль пацієнтів	Загальна кількість <i>S. aureus</i>	Із них MRSA		Загальна кількість CNS	Із них MR-CNS	
		n	% $\pm$ s _p		n	% $\pm$ s _p
Амбулаторні	101	51	50,5 $\pm$ 5,0	63	38	60,3 $\pm$ 6,2
Стаціонарні	74	60	81,1 $\pm$ 4,5	68	39	57,3 $\pm$ 7,9
Медичні працівники	37	12	32,4 $\pm$ 7,8	28	18	64,3 $\pm$ 11,3
Студенти	15	2	13,3 $\pm$ 8,8	19	5	26,3 $\pm$ 19,7
Всього	227	125	55,1 $\pm$ 3,3	178	100	56,1 $\pm$ 3,7

Іншим методом, рекомендованим МОЗ України для виявлення метицилінорезистентності, є скринінг на агарі з оксациліном. Цей метод високочутливий і специфічний, він дозволяє підтвердити класичну резистентність у штамів *S. aureus*.

У подальших дослідженнях усі ідентифіковані за результатами ДДМ MRSA штами були вивчені з застосуванням методу скринінгу в агарі з оксациліном (табл. 3).

Таблиця 3

Питома частка MRS, вилучених від хворих з гнійно-запальними захворюваннями та здорових носіїв, методом скринінгу на агарі з оксациліном, %

Профіль пацієнтів	Загальна кількість штамів <i>S. aureus</i>	Із них MRSA	
		n	% $\pm$ s _p
Амбулаторні	101	24	23,8 $\pm$ 4,2
Стаціонарні	74	22	29,7 $\pm$ 5,3
Медичні працівники	37	4	10,8 $\pm$ 5,1
Студенти	15	0	-
Всього	227	50	22,0 $\pm$ 2,7

Як видно із таблиці 3, (22,0 $\pm$ 2,7) % вилучених штамів *S. aureus* мали підтверджену істинну метицилінорезистентність, у той час як при визначенні ДДМ

цей показник складав (55,1 $\pm$ 3,3) % (табл. 2). Тобто, близько 33,1 % штамів MRSA володіли фенотипною резистентністю.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані дані свідчать, що кількість MRSA штамів у хворих, госпіталізованих до стаціонару, порівняно з кількістю MRSA, вилучених від амбулаторних хворих, була практично однаковою ($\chi^2 > 0,05$).

Аналіз циркуляції MRSA штамів серед клінічно здорових носіїв груп ризику показав наявність більш широкого розповсюдження таких штамів серед медичних працівників. Це може бути пояснено тим, що у стаціонарі наявні більш сприятливі умови для циркуляції MRS-штамів, що забезпечує ширше носійство серед медичного персоналу.

Слід зазначити, що фенотипова оксацилінорезистентність (виявлена методом диско-дифузії), пов'язана з гіперпродукцією β -лактамаз, швидко зникає при 2-3-кратному пересіві культури на живильному середовищі без оксациліну. Штами з підтвердженою істинною, генетично зумовленою, метицилінорезистентністю зберігають стійкість протягом чисельних пересівів.

Знання механізму резистентності штаму стафілокока у кожному випадку має велике значення для вибору антибіотикотерапії. Препаратами вибору для лікування стафілококових інфекцій є β -лактамні антибіотики [8]. При виділенні пеніциліно- і метициліночутливих штамів стафілокок вважається чутливим до всіх β -лактамних антибіотиків. При виявленні продукції пеніцилінази і чутливості до оксациліну антибіотиками вибору залишаються інгібіторозахищені пеніциліни, цефалоспорини I-II та IV поколінь, карбапенеми. Резистентний до оксациліну штам (метицилінорезистентний) вважається стійким до всіх β -лактамних антибіотиків, а для лікування необхідно використовувати препарати інших груп і перш за все глікопептиди чи оксазолідони [8].

Згідно з даними цілого ряду досліджень, MRS-штами володіють не лише перехресною стійкістю до усіх β -лактамних антибіотиків, а й асоційованою резистентністю до препаратів інших класів, включаючи аміноглікозиди, макроліди, лінкозаміди, тетрацикліни, фторхінолони [15, 16]. Водночас, серед позалікарняних стафілококів, за нашими даними і результатами інших дослідників, поширені переважно штамми MRS, для яких не властива виражена асоційована резистентність до антибіотиків інших груп [17, 18].

Отже, при виявленні стійкості до оксациліну ДДМ, потрібно визначати природу такої резистентності, а наявність чутливості до антибіотиків інших класів може мати важливе значення для вибору антибіотикотерапії конкретного хворого.

Висновки

1. Підтверджена поширеність циркуляції в регіоні позалікарняних метицилінорезистентних штамів

стафілококу серед хворих з гнійно-запальними процесами та серед клінічно здорових людей групи ризику (медичних працівників стаціонарів).

2. Більшість штамів, віднесених до метицилінорезистентних за результатами ДДМ, мали фенотипову резистентність, зумовлену гіперпродукцією β -лактамаз. Частота виділення MRS-штамів з підтвердженою істинною резистентністю відносно усіх вилучених від хворих позалікарняних штамів *S. aureus* склала 14,9 %.

3. Проаналізована нами вибірка не є репрезентативною, оскільки широкий моніторинг за всіма регіональними штамми-збудниками гнійно-запальних захворювань на всіх рівнях клінічного і доклінічного обстеження відсутній. До того ж, суттєво більша кількість хворих або взагалі не звертається за медичною допомогою, або лікується емпірично, без визначення антибіотикочутливості збудника, отже, і без підтвердження його метицилінорезистентності.

4. Проведені скринінгові обстеження дозволяють лише впевнено констатувати факт циркуляції MRSA та MR-CNS у позалікарняних умовах, що вказує на загальну тенденцію розповсюдження таких штамів і подальше загострення проблеми антибіотикотерапії стафілокової інфекції не лише внутрішньолікарняного генезу, а і в амбулаторній практиці та при самолікуванні хворих.

5. Показана значна етіологічна роль у виникненні гнійно-запальних захворювань різної локалізації коагулазо-негативних штамів стафілококів, серед яких майже половина була метицилінорезистентною (при визначенні ДДМ). Такі високі показники можуть бути пов'язані з тим, що дані штамми здатні викликати більш тяжкі захворювання, які не могли бути виліковані антибіотиками у домашніх умовах (або селективно сформували стійкість до β -лактамів у процесі такого самолікування) і тому потрапили до наших досліджень після звернення хворих до лікарів. Тим не менше, це вказує на нагальну необхідність визначення метицилінорезистентності штамів-збудників як у коагулазопозитивних, так і в коагулазонегативних стафілококів, що забезпечить більш раціональні підходи до лікування хворих.

6. Поширеність циркуляції MRS-штамів (не лише нозокоміальних, а й позалікарняних) не тільки серед *S. aureus*, а й серед CNS, свідчить про необхідність з'ясування реальних масштабів поширення таких штамів у кожному регіоні країни. Для цього необхідне створення умов для лабораторного підтвердження метицилінорезистентності штамів-збудників з оцінкою природи останньої та впровадження в практику різних методів дослідження. Перспективними у цьому

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

напрямку є молекулярно-генетичні та інші експрес-методи визначення метицилінорезистентності вилучених від хворих штамів, що забезпечить правильність вибору стартової терапії, а визначення антибіотикотипів штамів, циркулюючих у кожному регіоні, дозволить оперативно змінювати схеми лікування.

Література

1. Шагинян И.А. Молекулярная эпидемиология инфекций, вызываемых метициллиноустойчивыми стафилококками / И.А. Шагинян, О.А. Дмитриенко // Журн. микробиол. – 2003. – № 3. – С. 99-107.
2. Hardy K.J. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill / K.J. Hardy, P.M. Hawkey, F. Gao // Brit. J. Anaesthesia. – 2004. – Vol. 92, N 1. – P. 121-130.
3. DeLeo F.R. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era / Frank R. DeLeo, Henry F. Chambers // J. Clin. Invest. – 2009. – V. 119, Is. 9. – P. 2464-2474.
4. Salgado C.D. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A meta-analysis of prevalence and risk factors / C.D. Salgado, B.M. Farr, D.P. Calfee // Clin. Infect. Dis. – 2003. – N 36. – P. 131-139.
5. Методические указания по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях / Приложение № 1 к приказу МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. – 45 с.
6. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями / С.Д. Тетеренова, В.А. Кимссо, Ю.М. Крюков, М.С. Премухина. – Москва, 1984. – 142 с.
7. Сидоренко С.В. Механизмы резистентности микроорганизмов / С.В. Сидоренко // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – 2007. – № 2. – С. 19-60.
8. Наказ МОЗ України № 167 Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [Електронний ресурс] / МОЗ України. – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua>.
9. Дехнич А.В. Выявление резистентности к метициллину и другим бета-лактамам антибиотикам методом скрининга / А.В. Дехнич // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 89-91.
10. Лапач С.М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.М. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: «МОПІОН», 2001. – 408 с.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
12. Страчунский Л.С. Внебольничные MRSA – новая проблема антибиотикорезистентности / Л.С. Страчунский, Ю.А. Белькова, А.В. Дехнич // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2005. – № 7 (1). – С. 32-44.
13. Метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus* – возбудители внутрибольничных инфекций в стационарах России. Роль факторов патогенности / [О.А. Дмитренко и др.] // Узловые вопросы борьбы с инфекцией: Матер. конф. – СПб, 2004. – С. 76-77.
14. Куцук Р.В. Похідні тiazолідину – новий клас сполук, здатних відновлювати чутливість метицилінрезистентних стафілококів до β -лактамних антибіотиків / Р.В. Куцук, Р.Б. Лесик, Л.М. Куровець // Biomed. Biosoc. Anthropology. – 2008. – № 11. – С. 65-68.
15. Levy S.B. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance / S.B. Levy // J. Appl. Microbiol. Symp. – 2002. – Vol. 92, Suppl. – R 65S-71S.
16. Skurray R.A. Molecular evolution of multiply-antibiotic-resistant staphylococci / R.A. Skurray, N. Firth // Ciba Found. Symp. – 1997. – Vol. 207. – P. 167-183.
17. Hoogkamp-Korstanje J.A. *In-vitro* activities of ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin against gram-positive and gram-negative pathogens from respiratory tract infections / J.A. Hoogkamp-Korstanje // J. Antimicrob. Chemother. – 1997. – Vol. 40. – P. 427-431.
18. *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients / [X. Corbella, M.A. Dominguez, M. Pujol et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 16. – P. 351-357.

METHICILLIN-RESISTANT CULTURES OF STAPHYLOCOCCUS PREVALENCE IN OUTPATIENTS WITH PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES

S.A. Derkach, O.V. Kotsar, I.A. Voronkina, I.A. Krylova, L.S. Habyseva, T.I. Tonkoshkur, T.V. Khirna

SUMMARY. *The results of determination of staphylococci methicillin-resistant different methods. Confirmed prevalence of circulation in the region methicillin-resistant community-acquired strains of staphylococci among patients with inflammatory processes and among clinically healthy individuals at risk (medical staff of hospitals).*

Key words: *prevalence, staphylococcus, methicillin-resistant.*

Отримано 13.08.2013 р.

А.П. Подаваленко, Т.О. Чумаченко, Л.В. Шевченко, Т.І. Тонкошкур, Л.М. Бідненко

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕНІНГОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У СХІДНИХ ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет,
головне управління держсанепідемслужби у Луганській області, головне управління
держсанепідемслужби у Харківській області

Епідемічний процес менінгокової інфекції в Луганській та Харківській областях характеризується циклічністю підйомів через 10-12 років, високим рівнем захворюваності дітей та сільських жителів. Динаміка багаторічної захворюваності на менінгокову інфекцію у східних областях та загалом в Україні має тенденцію до зниження. Втім висока летальність дітей та реєстрація значної частки хворих на генералізовану форму свідчать про напружену епідемічну ситуацію на територіях дослідження. У випадку дестабілізації соціально-економічного стану в Україні можлива активізація епідемічного процесу менінгокової інфекції.

Ключові слова: менінгокова інфекція, епідемічний процес, якість життя, імунокомпрометовані особи.

Менінгокова інфекція залишається однією із актуальних проблем для охорони здоров'я України через реєстрацію у дітей раннього віку переважно комбінованих генералізованих форм та високу летальність [1]. Епідемічна ситуація з менінгокової інфекції обумовлена як біологічними (в основному зміною серогруп менінгокока), так і соціальними (урбанізацією, міграційними процесами) факторами [2, 3].

Клінічний перебіг менінгокової інфекції характеризується різними проявами: генералізованою формою, назофарингітом та безсимптомним носійством. При інфікуванні *N. meningitidis* більшість людей несе цю інфекцію у безсимптомній формі [4].

З кінця 1980-х років до початку 2000 р. в Україні відбувалися значні соціально-економічні перетворення, які сприяли депопуляції населення, погіршенню стану здоров'я людей, активізації міграційних процесів та ін. [5], що могло негативно вплинути на епідемічний процес інфекційних хвороб.

Зважаючи на вищезазначене та враховуючи актуальність менінгокової інфекції в сучасних умовах, метою роботи стало вивчення особливостей епіде-

мічного процесу менінгокової інфекції у східних областях України, які відрізняються за медико-екологічною характеристикою.

Матеріали і методи

Проведено аналіз звітних матеріалів Головних управлінь Держсанепідемслужби Луганської та Харківської областей – ф. № 2 за 1985-2012 рр.; Державної служби статистики України за 1999-2010 рр.; Міністерства охорони здоров'я України – ф. № 12 за 2005-2011 рр.

Луганська область розташована у південно-східній частині України. Ця область характеризується значною концентрацією потужних підприємств – забруднювачів довкілля, високим ступенем урбанізації (87,0 %), загальний приріст населення становить (-8,2) на 1000 осіб наявного населення. Харківська область розташована у північно-східній частині України. Це великий промисловий центр із ступенем урбанізації 80,0 %, загальний приріст населення становить (-4,7) на 1000 осіб наявного населення.

У роботі використана офіційна інформація Державної служби статистики України про складові частини інтегрального індексу людського розвитку (ІЛР) [6]. Індекс людського розвитку – це інтегральні узагальнені показники, що характеризують якість життя людей у різних регіонах. Загальний ІЛР складається з 9 складових частин: демографічний розвиток, розвиток регіональних ринків праці, матеріальний добробут населення, умови проживання населення, рівень освіти населення, стан охорони здоров'я, соціальне середовище, екологічна ситуація і фінансування людського розвитку. Кожна з цих складових включає в себе в середньому по 10-15 показників, які є основою розрахунку індексу конкретної характеристики якості життя [7].

У досліджуваних областях та загалом в Україні вивчали групи імунокомпрометованих осіб, які включали осіб з імунодефіцитами та з іншими порушеннями в імунній системі (саркоїдоз, гіпертиреоз, тиреоїдит, цук-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ровий діабет, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, анкілозуючий спондиліт, хвороби склер, кератит, хронічні хвороби вуха, системи кровообігу, органів дихання, органів травлення, шкіри і підшкірної клітковини та сечостатевої системи згідно з МКХ-10).

Статистичну обробку проводили з використанням програми Excel та методів статистичної обробки матеріалу, лінії тенденції динаміки захворюваності побудували за методом найменших квадратів [8].

Результати досліджень та їх обговорення

За 1985-2012 роки захворюваність на менінгококову інфекцію у Харківській області коливалася від 0,9 до 11,0 на 100 тис. населення, у Луганській області – від 0,7 до 4,3 на 100 тис. населення. Середній багаторічний показник захворюваності (на 100 тис. населення) та медіана захворюваності (на 100 тис. населення) на менінгококову інфекцію були майже однаковими як в областях дослідження, так і загалом в Україні і становили $(4,5 \pm 0,4)$ та $(4,4 \pm 0,4)$ у Харківській області ($p > 0,05$); $(1,5 \pm 0,2)$ та $(1,2 \pm 0,2)$ у Луганській області ($p > 0,05$); $(2,5 \pm 0,07)$ та $(2,4 \pm 0,07)$ в Україні ($p > 0,05$). Це свідчить про нормальний розподіл щорічних показників захворюваності на менінгококову інфекцію на територіях дослідження.

Медіана захворюваності на менінгококову інфекцію у Харківській області була вищою або дорівнювала щорічному показнику захворюваності з 1985 р.

по 1999 р., окрім 1991 р. У Луганській області цей показник був вищим або дорівнював щорічному показнику захворюваності з 1985 р. по 1988 р., у 1990 р., з 1992 р. по 1995 р., у 1997 р., у 1998 р., з 2004 р. по 2006 р., у 2011 р.

Отже, медіана захворюваності на менінгококову інфекцію була вищою за щорічні показники переважно з 1985 р. по 1998 р. в областях дослідження, хоча у Луганській області у 2000-х роках також було відмічено незначне підвищення захворюваності. У Харківській області медіана захворюваності на менінгококову інфекцію була у 3,7 разу вищою, ніж у Луганській області ($p < 0,05$).

З урахуванням динаміки захворюваності з 1985 р. по 2012 р. в досліджуваних областях та загалом в Україні виділили два періоди: I період (1985-1998 рр.) характеризувався нестабільною епідемічною ситуацією з менінгококовою інфекцією; II період (1999-2012 рр.) – зниженням захворюваності та переважно стабільною епідемічною ситуацією.

У I періоді у Харківській, Луганській областях та загалом в Україні медіана захворюваності на менінгококову інфекцію була значно вищою, ніж у II періоді ($P < 0,05$), причому у Харківській області медіана в різні періоди часу була у 3-3,6 разу вищою за аналогічні показники у Луганській області ($p < 0,05$). В Україні ці показники були в 1,9-2,0 рази вищими за показники у Луганській області ($p < 0,05$) та в 1,6-1,8 разу нижчими за показники у Харківській області ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Медіана захворюваності на менінгококову інфекцію в Луганській області, Харківській області та в Україні за 1985-2012 рр. (на 100 тис. населення)

Роки	Харківська область ₁	Луганська область ₂	Україна ₃	Статистична значущість (p)
	медіана			
1985-1998	4,90±0,40	1,45±0,07	3,00±0,07	p _{1,2} <0,05; p _{1,3} <0,05; p _{2,3} <0,05
1999-2012	3,20±0,30	1,00±0,20	1,90±0,06	p _{1,2} <0,05; p _{1,3} <0,05; p _{2,3} <0,05
1985-2012	4,40±0,40	1,20±0,20	2,40±0,06	p _{1,2} <0,05; p _{1,3} <0,05; p _{2,3} <0,05

Слід зазначити, що розмах між мінімальними та максимальними показниками захворюваності на менінгококову інфекцію був також більшим у I періоді в областях дослідження та в Україні. Так, у Харківській області цей показник становив на 100 тис. населення 7,1 (I період) та 5,6 (II період), у Луганській області – 3,6 (I період) та 1,0 (II період), в Україні – 2,5 (I період) та 1,3 (II період) відповідно. Підйоми та зниження захворюваності на менінгококову інфекцію

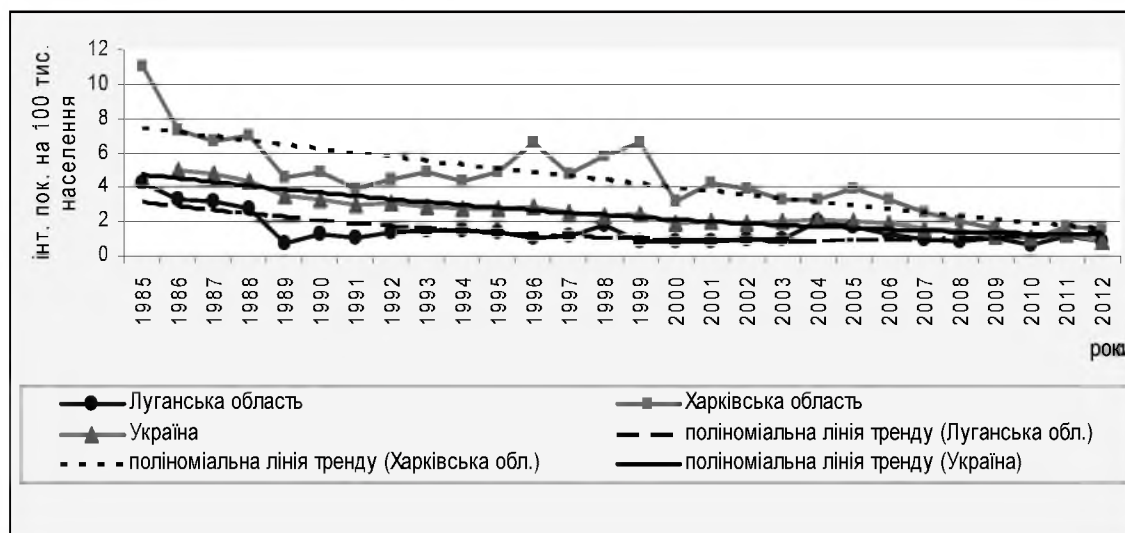
були значно інтенсивнішими у Харківській області, ніж у Луганській області та загалом в Україні, що може вказувати на постійну та більш виражену дію соціальних та біологічних факторів у цій області.

Аналіз багаторічної динаміки (1985-2012 рр.) захворюваності на менінгококову інфекцію виявив тенденцію до зниження захворюваності у Харківській (температура приросту (Тпр) = -5,0 %; $p < 0,05$) та Луганській (Тпр = -5,3 %; $p < 0,05$) областях та загалом в Україні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

($T_{пр} = -6,1\%$; $p < 0,05$) (мал. 1). Підйоми захворюваності на менінгококову інфекцію у Харківській та Луганській областях спостерігалися через 10-12 років,

причому у Харківській області підйоми були більш інтенсивними, тривалими і характеризувалися дво-хвильовістю.



Мал. 1. Багаторічна динаміка захворюваності на менінгококову інфекцію у Луганській області, Харківській області та в Україні за 1985-2012 роки.

При вивченні захворюваності у різних вікових групах населення виявлено, що менінгококова інфекція залишається дитячою інфекцією. Так, у Луганській області захворюваність на менінгококову інфекцію за 1998-2012 рр. серед дітей до 14 років коливалась в межах від 3,0 (2000 р.) до 9,3 (2004 р.) на 100 тис. дитячого населення. Захворюваність серед дорослих була значно меншою і коливалась у межах від 0,15 (2010 р.) до 2,07 (1998 р.) на 100 тис. дорослого населення.

У Харківській області за 1998-2012 рр. захворюваність на менінгококову інфекцію серед дітей до 14 років коливалась у межах 2,0-9,3 на 100 тис. дитячого населення, серед дорослих – 0,2-2,0 на 100 тис. дорослого населення.

Проведений аналіз захворюваності на менінгококову інфекцію міських (м. Харків та м. Луганськ) та сільських (райони Харківської та Луганської областей) жителів показав, що незважаючи на високий рівень урбанізації та виражені міграційні процеси у містах, показники захворюваності виявилися вищими серед сільських жителів. Так, у Харківській області за 2002-2012 рр. захворюваність на менінгококову інфекцію сільських жителів становила у середньому 5,4 на 100 тис. жителів села, серед міських жителів – 3,2 на 100 тис. жителів міста. У Луганській області аналогічні показники були нижчими і становили 1,3 та 1,0 на 100 тис. населення відповідно.

Розподіл за клінічним перебігом випадків менінгококової інфекції показав, що на генералізовану форму у Харківській області припадало 91,4 %, а у Луганській області – 88,1 % випадків. Найчастіше реєструвалися випадки менінгококцемії, частка яких у Харківській області становила $(34,4 \pm 1,7)\%$, у Луганській області – $(34,8 \pm 2,7)\%$ ($p > 0,05$). Частота виявлення менінгококових менінгітів та менінгококцемії з менінгітами у досліджуваних областях суттєво відрізнялася. Так, у Луганській області частіше реєструвалися випадки менінгококцемії з менінгітами $(30,1 \pm 2,6)\%$, а у Харківській області – менінгококові менінгіти $(33,2 \pm 1,7)\%$ ($p < 0,05$).

Смертність від менінгококової інфекції в областях дослідження за 2002-2012 рр. становила у середньому 0,2 на 100 тис. населення, а летальність у Харківській області була у 2 рази меншою, ніж у Луганській області (7,3 та 15,4 % відповідно). Необхідно відзначити, що у Луганській області летальні випадки реєструвалися у дітей до 14 років (100 %), у Харківській області на цю вікову групу приходилося 73,7 %. Серед померлих дітей до 14 років частка дітей до року становила у Харківській області 28,1 %, у Луганській області – 43,5 %.

Отже, значно більша частка хворих на менінгококцемію з менінгітом та висока летальність серед дітей у Луганській області може опосередковано вказувати на недоліки діагностики менінгококової інфекції

або інтенсивну циркуляцію високовірulentних штамів *N. meningitidis* у цій області.

Проведений кореляційний аналіз між показниками захворюваності на менінгококову інфекцію та ІЛР за 1999-2010 рр. дозволив виявити зворотний зв'язок у Харківській ($r=-0,8$) та Луганській ($r=-0,4$) областях. Це свідчить про взаємозв'язок рівня захворюваності на менінгококову інфекцію і показників якості життя населення в областях дослідження, але у Харківській області ступінь залежності сильніший. Для визначення в областях дослідження конкретної складової ІЛР, яка могла б найбільш суттєво вплинути на рівень захворюваності на менінгококову інфекцію, провели кореляційний аналіз між показниками захворюваності на менінгококову інфекцію та найбільш значущими складовими ІЛР (демографічні показники, стан охорони здоров'я та екологічна ситуація). У Харківській області виявлений сильний зворотний зв'язок рівня захворюваності на менінгококову інфекцію тільки з індексом охорони здоров'я ($r=-0,8$). У Луганській області виявлений середній зворотний зв'язок рівня захворюваності на менінгококову інфекцію з індексом демографічних процесів ($r=-0,4$) та з індексом екології ($r=-0,3$) і слабкий зв'язок з індексом охорони здоров'я ($r=-0,1$).

З 2005 по 2011 рр. на територіях дослідження зросло число імунокомпрометованих осіб, причому в Харківській області відбулося зростання їх частки від $(16,60 \pm 0,05)$ до $(18,90 \pm 0,05)$ % від всього населення області, у Луганській області – від $(10,40 \pm 0,06)$ до $(11,80 \pm 0,06)$ % від всього населення області, а в Україні – від $(14,50 \pm 0,01)$ до $(15,90 \pm 0,01)$ %. Слід зазначити, що серед дитячого населення група імунокомпрометованих була значно меншою і становила у Харківській області в середньому $(13,6 \pm 0,1)$ %, у Луганській області – в середньому $(6,8 \pm 0,2)$ %, в Україні – в середньому $(9,8 \pm 0,03)$ %, але суттєво більшою виявилася у Харківській області, ніж у Луганській області ($p < 0,01$) та загалом в Україні ($p < 0,01$).

Таким чином, отримані дані свідчать про взаємозв'язок багаторічної динаміки захворюваності на менінгококову інфекцію з інтегральними показниками людського розвитку, в тому числі з індексом охорони здоров'я в областях дослідження. Суттєво вища частка імунокомпрометованих осіб та більш високі коефіцієнти кореляції між захворюваністю на менінгококову інфекцію та показниками якості життя населення у Харківській області пояснюють перевищення показників захворюваності населення на менінгококову інфекцію у цій області порівняно з Луганською областю.

Висновки

1. Динаміка багаторічної захворюваності на менінгококову інфекцію у Харківській, Луганській областях та загалом в Україні має тенденцію до зниження, але висока летальність серед дітей та реєстрація значної частки хворих на генералізовані форми, особливо у Луганській області, де ці показники виявилися вищими, ніж у Харківській області, вказують на напружену епідемічну ситуацію.

2. У Харківській та Луганській областях були виявлені однакові закономірності епідемічного процесу менінгококової інфекції, зокрема циклічність підйомів захворюваності через 10-12 років, висока захворюваність дітей та сільських жителів.

3. Результати кореляційного аналізу захворюваності на менінгококову інфекцію і індексу людського розвитку вказують на те, що соціально-економічна нестабільність може сприяти підйому захворюваності на менінгококову інфекцію. Це необхідно враховувати при проведенні епідеміологічного нагляду за менінгококовою інфекцією.

4. Вважаємо, що високий рівень захворюваності на менінгококову інфекцію у Харківській області, порівняно з Луганською областю, в першу чергу обумовлений станом здоров'я населення, про що свідчать результати аналізу інтегрального показника людського розвитку та значно більша частка імунокомпрометованих осіб серед населення.

Література

1. Особливості менінгококової інфекції у дітей Львівщини протягом 2006-2010 років / [О.Б. Надрага, М.Б. Дашо, С.А. Лишенько та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 3 (65). – С. 34-37.
2. Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции в Амурской области / [Т.Ю. Нехрюк, Т.П. Панамарева, Е.С. Федорова и др.] // Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия Российской Федерации: Материалы X съезда Всеросс. науч.-практ. общ-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 12-13 апреля 2012 года) // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 1-2. – С. 549-550.
3. Костюкова Н.Н. Менингококковое носительство: загадки и разгадки / Н.Н. Костюкова, В.А. Бехало // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 1. – С. 30-34.
4. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1008 с.
5. Людський розвиток в Україні: соціальні та демографічні чинники модернізації національної економіки / [Е.М. Лібанова, О.В. Макарова, І.О. Курило та ін.]; за ред. Е.М. Лібанової. – К.: Ін-т демографії та соціальних досліджень ім. М.В. Птухи НАН України, 2012. – 320 с.
6. Регіональний людський розвиток: статистичний бюлетень. – Київ: Державна служба статистики України, 2011. – 43 с. – (Нормативні директивні правові документи).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

7. Грішнова О.А. Людський розвиток: Навч. посіб. — К.: КНЕУ, 2006. — 308 с.

8. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала / Е.Д. Савилов, В.А. Астафьев, С.Н. Жданова, Е.А. Заруднев. — Новосибирск: Наука-Центр, 2011. — 156 с.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MENINGOCOCCAL INFECTION IN EAST REGIONS OF UKRAINE

A.P. Podavalenko, T.O. Chumachenko, L.V. Shevchenko, T.I. Tonkoshkur, L.M. Bidnenko

SUMMARY. Epidemic process of meningococcal infection in Lugansk and Kharkiv regions is characterized by cyclicity and tends to have a 10-12-

year cycle of high and low incidence, high level of morbidity of child and rural population. Long-term dynamics of meningococcal infection morbidity in East regions and in Ukraine tends to decrease. High case fatality rate among children and registration of the many cases of generalized forms of meningococcal infection indicate intense epidemic situation in the study areas. At destabilizing the social and economic state in Ukraine is possible the activization of meningococcal infection epidemic process.

Key words: meningococcal infection, epidemic process, quality of a life, immunocompromised persons.

Отримано 25.07.2013 р.

© Задирака Д.А., Рябоконь О.В., 2013
УДК 615.214:[616-071+616.833]:616.831.9-002

Д.А. Задирака, О.В. Рябоконь

ДИНАМІКА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ І ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА СЕРОЗНІ МЕНІНГІТИ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ МЕБІКАРОМ

Запорізький державний медичний університет

Представлені матеріали, що отримані при обстеженні 68 хворих на серозні менінгіти в динаміці захворювання. Показано, що включення до базисного лікування хворих на серозні менінгіти мебікару призводить до регресу клінічних проявів вегетативної дисфункції, насамперед швидкої втомлюваності, метеочутливості, пастурального тремору повік та верхніх кінцівок, а також призводить до відновлення параметрів вегетативної регуляції за рахунок збільшення загальної потужності варіабельності ритму серця, потужності симпатичних й парасимпатичних впливів, індексу вегетативного балансу.

Ключові слова: серозні менінгіти, вегетативна дисфункція, лікування.

Інфекційні хвороби з ураженням нервової системи – одна з найбільших проблем сучасної клінічної медицини. Питома вага нейроінфекцій (НИ) у загальній

патології центральної нервової системи (ЦНС) залежно від регіону складає від 25 до 40 % [1-3]. Заслужує на увагу й те, що патологія ЦНС інфекційної природи займає друге місце серед причин первинної інвалідизації населення, поступаючись лише судинній патології головного мозку [4-6]. У структурі НИ серозні менінгіти (СМ) займають перше місце [7].

Незважаючи на сучасні медикаментозні засоби у 25-30 % реконвалесцентів СМ реєструються хронічна втома, депресія і порушення сну, емоційні, поведінкові та рухові розлади, когнітивна дисфункція, синдроми, астено-невротичний та церебро-астенічний синдроми. Тому актуальним питанням є визначення патогенетичних механізмів, які беруть участь в формуванні ускладнень з боку ЦНС [8, 9].

Відомо, що ритм серця – універсальна реакція організму на будь-який вплив з боку зовнішнього і внутрішнього середовища. Він містить у собі інфор-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мацію про функціональний стан всіх ланок регулювання життєдіяльності людини як в нормі, так і при різній патології. Зміна серцевого ритму – універсальна оперативна реакція організму у відповідь на зміни його зовнішнього і внутрішнього середовища і розглядається, з одного боку, як прояв різних стадій загального адаптаційного синдрому [10], а з іншого – як результат активності різних ланок вегетативної нервової системи (ВНС), що модулюють ритм серця, тому аналіз варіабельності серцевого ритму (ВРС) застосовується не тільки для оцінки стану ВНС (так званого симпато-вагусного балансу), але й для прогнозування тяжкості перебігу та ризику розвитку ускладнень багатьох захворювань і синдромів [11-13].

Мета роботи: вивчити вплив мебікару на клініко-лабораторні показники та параметри варіабельності ритму серця у хворих на серозні менінгіти.

Пацієнти і методи

Під спостереженням у відділенні нейроінфекцій Запорізької обласної інфекційної лікарні було 68 хворих на СМ (чоловіків – 40; жінок – 28). Вік хворих коливався від 18 до 74 років, середній вік склав $(31,9 \pm 1,9)$ років. СМ у всіх хворих підтверджено результатами цитологічного й біохімічного дослідження ліквору. Основою визначення ступеня тяжкості перебігу СМ було виразність та тривалість гарячки, інтоксикаційного, лікворно-гіпертензійного й менінгеального синдромів, наявність дифузної та вогнищевої симптоматики ураження нервової системи. Для розшифровки етіології СМ були застосовані методи полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментного аналізу.

Функціональний стан ВНС визначали методом комп'ютерної кардіоінтервалометрії [14] з використанням електрокардіографічної діагностичної системи CardioLab 2000. Аналізували спектральні параметри варіабельності ритму серця (ВРС): Total power, мс^2 – дисперсія R-R інтервалів на всьому сегменті 0,000-0,400 Гц; VLF, мс^2 – потужність у діапазоні дуже низьких частот 0,003-0,040 Гц; LF, мс^2 – потужність у діапазоні низьких частот 0,040-0,150 Гц; HF, мс^2 – потужність у діапазоні високих частот 0,150-0,400 Гц; LF norm, HF norm, % – відносні показники, які відображають внесок кожного спектрального компонента в спектр нейрогуморальної регуляції; LF/HF – індекс вегетативного балансу. Контрольну групу склали 20 здорових людей.

Всі пацієнти одержали традиційну базисну терапію. Як препарат, що володіє вегетокоригувальною активністю, був обраний мебікар, який призначався *per os* по 500 мг двічі на добу з 7-ої доби лікування протягом двох тижнів. Залежно від отриманої терапії хворі на СМ були розділені на групи: I група – 36 пацієнтів, які додатково

до базисної терапії отримували мебікар, II група – 32 хворих, які лікувалися лише базисними засобами.

Результати досліджень статистично опрацьовано з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб у програмі «STATISTICA® for Windows 7.0». Обчислювали середні значення (M), середні помилки середньої арифметичної (m). Для оцінки достовірності різниці кількісних ознак між незалежними вибірками застосовували критерій Манна-Уїтні, між залежними вибірками – критерій Вілкоксона.

Результати досліджень та їх обговорення

При надходженні до стаціонару стан більшості хворих на СМ (58,0-85,3 %) був середньої тяжкості, у 10 (14,7 %) пацієнтів тяжкий, з розвитком ускладнень, а саме набряку-набухання головного мозку у 2 (2,9 %) та проявами токсичної енцефалопатії у 8 (11,8 %) хворих.

Проаналізувавши анамнез хворих на СМ, виявлено такі несприятливі фактори ризику: 11 (16,1%) пацієнтів відмічали гостру респіраторну вірусну або бактерійну інфекцію за 1-2 тижні до захворювання, у 12 (17,6 %) пацієнтів в анамнезі була черепно-мозкова травма або пошкодження хребта, 5 (7,4 %) хворих вказували на раніше перенесену НІ. Дані сучасної літератури свідчать, що різноманіття та висока частота наявності факторів ризику формують сенсibilізацію організму, порушують проникливість гістогематичних бар'єрів та сприяють виснаженню адаптаційно-компенсаторних механізмів [15].

Аналіз результатів специфічної лабораторної діагностики дав змогу зазначити, що серед пацієнтів з СМ у 4 (5,9 %) випадках зафіксовано герпесвірусний менінгіт (в 1 хворого обумовлений вірусом простого герпесу 2-го типу, у 3 пацієнтів етіологічним фактором виявився вірус Епштейна-Барр), у 4 (5,9 %) пацієнтів діагностовано герпесвірусний менінгоенцефаліт (у 2 хворих обумовлений вірусом простого герпесу 1-го типу, у 2 пацієнтів – вірусом герпесу 3-го типу). У кожного десятого хворого (7; 10,3 %) ураження м'яких мозкових оболонок було обумовлене вірусом гарячки Західного Нілу. В 2 (2,9 %) випадках етіологічним чинником були ентеровіруси Коксаки В₅, в 1 (1,5 %) хворого – аденовірус. В 1 (1,5 %) хворого ураження ЦНС було обумовлене мікст-вірусною інфекцією Епштейна-Барр та Коксаки В₅. Однак, незважаючи на сучасні можливості специфічної лабораторної діагностики, у більшості хворих на СМ уточнити етіологічний чинник не вдалося (49; 72,1 %).

При госпіталізації клінічні прояви СМ характеризувалися наявністю головного болю, гарячки, загальноінтоксикаційних і загальномозкових симптомів,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

менінгеальним та вестибуло-атактичним синдромами, в поодиноких випадках вогнищевою неврологічною симптоматикою. Більшість хворих, незалежно від етіології процесу, відмічали гострий початок хвороби з головного болю різного ступеня інтенсивності та гарячки. Слід зазначити, що характерною була як фебрильна гарячка, яка реєструвалася у 36 (52,9 %) хворих, так й підвищення температури тіла до субфебрильного рівня (22; 32,4 %), у 2 (2,9 %) пацієнтів підвищення температури тіла не реєструвалося.

За результатами аналізу загальноінтоксикаційної симптоматики було виявлено, що загальну слабкість відмічали 55 (80,9 %) хворих на СМ, зниження апетиту – 43 (63,2 %), нудоту – 42 (61,8 %), одноразову чи повторну блювоту – 31 (45,6 %), біль в очних яблуках та фотофобію – 17 (25,0 %), болючість при русі та пальпації очних яблук – 46 (67,6 %) пацієнтів.

Вестибуло-атактичний синдром у хворих на СМ характеризувався запамороченням (26; 38,2 %), легким установочним ністагмом при крайніх відведеннях очних яблук (38; 55,9 %), атаксією у позі Ромберга (25; 36,8 %), промахом з одного або двох сторін при виконанні пальці-носової проби (20; 29,4 %). При виконанні пальці-носової проби у більшості хворих (49; 72,1 %) мав місце тремор повік і верхніх кінцівок, який посилювався при інтенції, що є проявом вегетативної дисфункції.

У хворих на СМ була виявлена така вогнищева неврологічна симптоматика: у 15 (22,1 %) хворих – парез конвергенції, у 6 (8,8 %) – девіація язика, у 6 (8,8 %) – слабкість мимічної мускулатури, у 4 (5,9 %) – нерівномірність очних щілин, у 2 (2,9 %) – анізокорія.

Аналіз виразності менінгеального синдрому показав, що ригідність потиличних м'язів реєструвалася у 58 (85,3 %) хворих на СМ, симптом Кернігу – у 26 (38,2 %), симптом Брудзинського – у 5 (13,6 %) хворих. У 42 (61,8 %) пацієнтів на СМ спостерігалася нестійкість та дисоціація менінгеального синдрому. Слід зазначити, що у 2 (2,9 %) хворих менінгеальні знаки були відсутні, і лише наявність стійкої гарячки та головного болю дали змогу обґрунтувати необхідність проведення діагностичної люмбальної пункції.

При аналізі результатів гемограми у 21 (30,9 %) хворого показники лейкоцитів та лейкоцитарної формули відповідали віковій нормі, у 31 (45,6 %) пацієнта виявлено лейкоцитоз у межах від 9,0 до $23,5 \times 10^9/\text{л}$, зсув лейкоцитарної формули ліворуч від 9 до 12 % паличкоядерних форм, нейтрофіліоз у межах від 69 до 92 %. У 10 (14,7 %) хворих на фоні нормальних показників лейкоцитів мали місце лише підвищення

паличкоядерних нейтрофілів від 9 до 16 %, у 6 (8,8 %) обстежених зареєстровано лейкоцитоз від 9,5 до $12,5 \times 10^9/\text{л}$ без зсуву лейкоцитарної формули.

Лабораторне дослідження ліквору показало наявність типових для СМ вірусної етіології змін, а саме підвищення рівня цитозу до $(301,8 \pm 58,9)$ клітин/мкл з чітким переважанням лімфоцитів $(87,2 \pm 1,6)$ %, вміст білка склав $(0,25 \pm 0,03)$ г/л.

За результатами проведених досліджень ВРС у пацієнтів на СМ при госпіталізації зареєстровано зниження ($p < 0,05$ – $0,001$), порівняно з показниками здорових людей, загальної потужності спектра ВРС (Total power), потужності спектру впливу гуморальних систем (VLF), потужності спектрів низькочастотних коливань (LF) та високочастотних коливань (HF), які відображають відповідно активність симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС. Подальше порівняння параметрів показало наявність вегетативного дисбалансу в бік парасимпатикотонії, який проявився збільшенням ($p < 0,01$) частки парасимпатичних впливів (HF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції, зниженням ($p < 0,001$) частки симпатичних впливів (LF norm) та індексу вегетативного балансу (LF/HF) (табл. 1).

Після обстеження всі хворі протягом першого тижня лікування отримували базисну терапію (з включенням короткого курсу глюкокортикостероїдів 2–3 мг/кг протягом 5 діб, антибіотиків, протівірусних та сечогінних засобів, ноотропів, вітамінів групи В, препаратів, які покращують мозковий кровообіг). На фоні базисної терапії була відзначена позитивна динаміка таких проявів: регрес гарячки відбувався на $(3,5 \pm 0,3)$ добу, показники гемограми нормалізувалися на $(4,8 \pm 0,4)$ добу, прояви загальноінтоксикаційного та вестибуло-атактичного синдрому регресували відповідно на $(6,6 \pm 0,4)$ та $(7,0 \pm 0,6)$ добу, зменшилася виразність менінгеального та цефалгічного синдрому. Проте 48 (70,6 %) хворих відмічали підвищену стомлюваність, яка посилювалася у другій половині доби, 36 (52,4 %) були метеочутливі, 28 (41,2 %) мали розлади сну, у 40 (58,8 %) зберігався пастуральний тремор повік та верхніх кінцівок. Вищезазначені скарги свідчили про домінування вегетативних розладів над синдромами, які більшою мірою були виражені у дебюті захворювання.

Аналіз результатів дослідження ВРС через тиждень базисного лікування показав відсутність динаміки спектральних параметрів, що підтверджувало збереження вегетативних розладів (табл. 1) та обумовило доцільність корекції патогенетичного лікування цих хворих.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники ВРС у хворих на СМ у динаміці на фоні базисного лікування протягом 7 діб ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі на СМ (n=68)	
		при госпіталізації (n=68)	через 7 діб базисного лікування (n=68)
Total power, mc^2	2032,35±193,68	1492,34±163,28*	1433,08±127,43*
VLF, mc^2	1211,75±157,69	733,96±92,89*	712,51±99,32*
LF, mc^2	897,73±99,49	513,97±67,93*	504,82±61,84*
LF norm, %	61,5±2,3	48,1±2,3*	46,9±1,9*
HF, mc^2	728,04±71,53	580,67±92,65*	603,12±80,74*
HF norm, %	39,1±2,4	52,0±2,3*	52,9±1,9*
LF/HF	1,77±0,18	1,22±0,11*	1,2±0,09*

Примітка: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,04-0,003$).

З другого тижня лікування хворі I групи додатково отримували терапію мебікаром. Подальший аналіз клінічної симптоматики показав пришвидшення регресу вегетативних розладів у хворих I групи, порівняно з пацієнтами II групи ($p < 0,01$): швидка втомлювальність зникла на (11,8±0,4) проти (15,9±0,7) доби стаціонарного лікування, метеочутливість – на (12,0±0,4) проти (15,3±0,5) доби, розлади сну – на (12,3±0,4) проти (16,0±0,4) доби, пастуральний тремор – на (11,9±0,4) проти (15,9±0,5) доби.

На момент завершення лікування клінічні прояви вегетативної дисфункції частіше зберігалися у хворих II групи, порівняно з пацієнтами I групи. Так, швидку втомлювальність відзначали 4,3 проти 28,0 % реконвалесцентів ($\chi^2=4,83$, $p < 0,02$); метеочутливість зникла у всіх хворих I групи та залишалася у кожного четвертого хворого II групи ($\chi^2=5,63$, $p < 0,02$); розлади сну були відсутні у пацієнтів після лікування мебікаром проти збереження їх у 28,6 % пацієнтів після базисного лікування ($\chi^2=4,67$, $p < 0,03$); пастуральний тремор продовжував реєструватися у 4,7 проти 31,6 % хворих відповідно ($\chi^2=4,97$, $p < 0,03$). Проте слід

зазначити, що додаткове включення мебікару до комплексного патогенетичного лікування не впливало на динаміку ряду клініко-лабораторних параметрів, а саме в однакові строки стаціонарного лікування відбувся регрес цефалгічного синдрому – на (8,9±0,6) та (9,6±0,8) добу у хворих I та II групи відповідно, регрес менінгеальних знаків – на (11,1±0,5) та (11,2±0,6) добу, санація ліквору – на (10,1±0,7) та (10,9±0,8) добу відповідно.

Регрес клінічних проявів вегетативної дисфункції у пацієнтів на тлі лікування мебікаром поєднувався з відновленням показників функціонального стану вегетативної регуляції. На момент виписки зі стаціонару порівняння спектральних параметрів ВРС у хворих на СМ показало, що у пацієнтів після лікування мебікаром вище були показники загальної потужності ВРС, потужності симпатичних й парасимпатичних впливів, а також індекс вегетативного балансу, порівняно з хворими на СМ після базисного лікування, що свідчило про вегетостабілізуючий вплив мебікару при лікуванні цих хворих (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння параметрів ВРС у хворих на СМ при виписці залежно від лікування ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі на СМ (n=68)	
		I група (n=36)	II група (n=32)
Total power, mc^2	2032,35±193,68	2327,16±126,18*	1819,69±141,68
VLF, mc^2	1211,75±157,69	1174,01±55,03*	819,13±68,72
LF, mc^2	897,73±99,49	898,54±57,66*	603,87±45,08
LF norm, %	61,50±2,35	61,80±2,50*	54,20±2,50
HF, mc^2	728,04±71,53	782,33±78,59*	522,40±40,29
HF norm, %	39,07±2,40	38,20±2,50*	45,50±2,50
LF/HF	1,77±0,18	1,99±0,18*	1,47±0,16

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з хворими II групи ($p < 0,04-0,003$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сучасному етапі НІ розглядається як хвороба дезадаптації, у розвитку якої суттєвого значення набуває автономна дисрегуляція, яку спричиняють, з одного боку, деструктивні зміни у ВНС, а з іншого – функціональні порушення, у тому числі ті, що пов'язані зі стресовими та емоційно-вегетативними над-сегментарними регуляторними зсувами [16]. Дані літератури свідчать, що переважання парасимпатикотонії, недостатність активації симпатичної ланки ВНС на тлі зниження вегетативної реактивності свідчать про неадекватну реакцію на стрес та приводять до більш тривалого періоду одужання [6, 17]. Для відновлення адаптаційних механізмів та стабілізації системи нейрогуморальної регуляції останнім часом все більше використовують мебікар. Центральні ефекти мебікару пояснюють нормалізуючим впливом на баланс активності різних нейромедіаторних систем мозку, а саме – активуючим щодо гальмівного медіатора γ -аміномасляної кислоти і послаблюючим у відношенні збуджуючих нейротрансмітерів – норадреналіну та глутамату, а також нормалізацією взаємовідносин адрено- і серотонінергічних впливів [18]. В клінічних умовах показана ефективність призначення мебікару в комплексній терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, нейроциркуляторну дистонію у вигляді корекції нейрогуморальних порушень, збільшення параметрів ВРС за рахунок відновлення балансу ВНС і нормалізації вегетативної регуляції серцевої діяльності [19, 20].

Висновки

1. У хворих на серозні менінгіти лікування мебікаром пришвидшує регрес клінічних проявів вегетативної дисфункції. На момент завершення лікування з включенням мебікару у реконвалесцентів серозних менінгітів рідше реєструється швидка втомлювальність (4,3 проти 28,0 %, $p < 0,02$); метеочутливість (0 проти 25,0 %, $p < 0,02$); розлади сну (відсутні проти збереження їх у 28,6 %, $p < 0,03$), пастуральний тремор повік та верхніх кінцівок (4,7 проти 31,6 %, $p < 0,03$), порівняно з пацієнтами, які отримали тільки базисне лікування.

2. У хворих на серозні менінгіти додаткове призначення мебікару з другого тижня лікування призводить до відновлення ($p < 0,04$ – $0,003$) параметрів вегетативної регуляції за рахунок збільшення загальної потужності варіабельності ритму серця, потужності симпатичних й парасимпатичних впливів, а також індексу вегетативного балансу.

Література

1. Богомолов Б.П. Диагностика вторичных и первичных менингитов / Б.П. Богомолов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 6. – С. 44-49.

2. Бактеріальні гнійні менінгіти: сучасні проблеми діагностики і антибактеріальної терапії / І.О. Карпов, І.В. Юркевич, Є.П. Кишкурно, Є.Ф. Качанко // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 1. – С. 63-65.

3. Schuchat A. Bacterial meningitis in the United States in 1995 / A. Schuchat, K. Robinson, J.D. Wenger // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 970-976.

4. Ярош О.О. Деякі актуальні проблеми нейроінфекцій / О.О. Ярош // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 1. – С. 32-36.

5. Аналіз здоров'я людей, інфікованих вірусом простого герпесу / [Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, Н.В. Грінченко та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 2. – С. 31-32.

6. Lane J.D. Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular responses to stress / J.D. Lane, R.A. Adcock, R.E. Burnett // Psychophysiology. – 1992. – Vol. 29, N 4. – P. 461-470.

7. Лобзин Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. – СПб: Фолиант, 2006. – 128 с.

8. Kastenbauer S. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases / S. Kastenbauer, H.W. Pfister // Brain. – 2003. – Vol. 126. – P. 1015-1025.

9. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults / [A. Chaudhuri, P.M. Martin, P.G.E. Kennedy et al.] // Eur. J. Neurol. – 2008. – Vol. 15, N 7. – P. 649-659.

10. Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая функциональная диагностика. – 2003. – № 3. – С. 108–127.

11. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities / [J.M. Dekker, R.S. Crow, A.R. Folsom et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102, N 11. – P. 1239-1244.

12. Five-minute recording of heart rate variability in severe chronic heart failure: correlates with right ventricular function and prognostic implications / [S. Luczeiotti, A. Gavazzi, L. Scelsi et al.] // Am. Heart. J. – 2000. – Vol. 139, N 6. – P. 1088-1095.

13. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects / [T.H. Makikallio, H.V. Huikuri, A. Makikallio et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37, N 5. – P. 1395-1402.

14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. – 1996. – N 93. – P. 1043-1065.

15. Волошина Н.П. Клиническая характеристика современных хронических нейроинфекций (факторы риска, этиология, типы и варианты течения). Сообщение I / Н.П. Волошина, Т.В. Негреба, И.Л. Левченко // Укр. вісн. психоневрології. – 2009. – Т. 17, вип. 1 (58). – С. 10–14.

16. Тайцлин В.И. Вегетативные нарушения у больных рассеянным склерозом / В.И. Тайцлин, Г.Д. Перцев // Укр. мед. часопис. – 2004. – №5 (43). – IX/X. – С. 43-46.

17. Сергеев Н.И. Функциональные взаимоотношения отделов вегетативной нервной системы в условиях общей анестезии / Н.И. Сергеев. – Витебск, 2009. – 236 с.

18. Громов Л. «Типичные» и «атипичные» транквилизаторы / Л. Громов, Е. Дудко // Вестник фармакологии и фармации. – 2003. – № 10. – С. 11-17.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

19. Коваленко В.Н. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.В. Дмитриченко // Укр. кардіол. журнал. – 2006. – № 3. – С. 68-71.

20. Лапшина Л.А. Коррекция адаптолом психопатологических проявлений и оксидативного стресса у больных, перенесших инфаркт миокарда / Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, О.С. Шевченко // Врачебная практика. – 2008. – № 1(61). – С. 23-30.

DYNAMIC OF CLINIKO-LABORATORY PARAMETERS AND FUNCTIONAL CONDITION OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM AT PATIENTS WITH SEROUS MENINGITIS IN TREATMENT BY MEBICARUM

D.A. Zadyraka, O.V. Ryabokon

SUMMARY. In work results of inspection of 68 patients by serous meningitis in dynamics of a

disease are presented. It is shown that additional appointment to basic therapy of mebicarum accelerates retrogress of clinical implications of vegetative dysfunction, first of all fast fatigability, meteosensitivity, a pasturalny tremor of blepharons and the top extremities. Treatment by mebicarum also leads to restoration of parameters of a vegetative regulation at the expense of augmentation of the general power of variability of a rhythm of heart, power of sympathetic and parasympathetic influences, an index of vegetative balance.

Key words: serous meningitis, vegetative dysfunction, treatment.

Отримано 8.07.2013 р.

© Ліпковська І.В., 2013
УДК 616.993.192.1-036.1

І.В. Ліпковська

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МАНІФЕСТНОЇ ФОРМИ ХРОНІЧНОЇ СТАДІЇ ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Одеський обласний протитоксоплазмозний центр

На підставі клінічного дослідження 445 хворих на маніфестну форму хронічної стадії токсоплазмозу (МФ ХСТ) встановлено, що період загострення цієї недуги характеризується поліморфізмом клінічних проявів, основними з яких є одночасна наявність загальної інтоксикації, порушення з боку серцево-судинної системи, гепатолієнальний синдром, порушення функції вегетативного відділу нервової системи, а також хвилеподібний перебіг процесу. Позитивна динаміка стану таких осіб реєструється вже через 1 міс. після адекватного комплексного лікування.

На відміну від періоду розпалу гострої стадії, у період загострення маніфестної форми хронічного токсоплазмозу домінують ознаки ураження серцево-судинної системи, травного каналу, наявні кальцифі-

кати у речовині головного мозку ($p < 0,05-0,001$). Ці дані не дозволяють розцінювати загострення хронічного процесу як повторення гострої стадії.

Ключові слова: хронічний токсоплазмоз, клінічні прояви, загострення хронічного процесу.

Майже повсюдна інвазія токсоплазмами в популяції людей (від 10 до 90 %) навіть при домінуванні латентних форм інфекційного процесу в умовах триваючої імундепресії населення і зростання числа факторів, що її спричиняють (погіршення екології, ВІЛ-інфекція, ятрогенія), зумовлює високу частоту маніфестації захворювання, вислід якого може бути невизначеним [1].

Еволюційно обумовлені механізми виживання токсоплазм в умовах обмеженого числа кінцевих хазяїнів,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

наявність штамів, гетерогенних за своїми властивостями, уможлиблюють неконтрольований розвиток інфекційного процесу при первинному зараженні осіб молодого і середнього віку без ознак імунodefіциту.

Це тим більш важливо, оскільки, за даними дослідників, саме молоді люди найбільш соціально активного віку (до 40 років) складають основний контингент пацієнтів з маніфестними формами токсоплазмозу [2-4].

За орієнтовними даними, щорічний економічний збиток від набутого токсоплазмозу в США оцінюється більш ніж у 7 млрд доларів [5]. В Україні прямий збиток не підраховували, але, ймовірно, він цілком зіставний за масштабами [6, 7].

Мета роботи – виявити особливості перебігу маніфестної форми хронічної стадії набутого токсоплазмозу та порівняти їх з періодом розпалу для можливості ототожнення загострення хронічного процесу з повторенням гострої стадії.

Пацієнти і методи

Були проаналізовані дані історій хвороб, амбулаторних карт і карт динамічного спостереження 445 пацієнтів з кінцевим основним діагнозом «період загострення маніфестної форми хронічної стадії токсоплазмозу». Після постановки діагнозу і проведення курсу терапії їх обстежували через 1, 3 і 6 місяців. Пізніше планові огля-

ди здійснювали 1 раз на рік, за показаннями виконували інструментальні та лабораторні дослідження, проводили повторні курси лікування при виникненні нового загострення захворювання. Катамнестичне спостереження проведене протягом не менше 5 років.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз таблиць 1 і 2 показує, що найбільш характерними для періоду загострення захворювання є загальна інфекційна інтоксикація, порушення з боку серцево-судинної системи, гепатолієнальний синдром і порушення функції вегетативного відділу нервової системи. Це дозволяє стверджувати, що саме зазначені синдроми є провідними в клінічній картині загострення маніфестної форми хронічної стадії токсоплазмозу.

Всього у 61 (13,7 %) хворого в період загострення виявляли ознаки двох синдромів, у 346 (77,8 %) – трьох-чотирьох і, рідше – більшого числа синдромів – 38 (8,5 %) осіб. Ці дані підтверджують, що ізольованих уражень окремих органів і систем при загостренні хронічної стадії токсоплазмозу не буває.

У цілому найчастіше в період загострення хронічного токсоплазмозу виявляються ураження серцево-судинної системи та ознаки загальної інтоксикації (81,1 % випадків).

Таблиця 1

Частота основних синдромів періоду загострення маніфестної форми хронічної стадії токсоплазмозу (n=445)

Синдром	Абс. число	%
Загальна інфекційна інтоксикація	402	90,3
Токсоплазмозна офтальмопатія:	20	4,5
хоріоретиніт	15	3,4
неврит зорового нерва	5	1,1
Нейротоксоплазмоз:	14	3,1
вогнищеве ураження головного мозку	2	0,4
менінгоенцефаліт	8	1,8
епілепсія	1	0,2
церебральний арахноїдит	3	0,7
Патологія серцево-судинної системи	343	77,1
Патологія травного каналу	292	65,6
Гепатолієнальний синдром	334	75,1
Патологія опорно-рухового апарату	321	72,1
Порушення функцій вегетативного відділу нервової системи	351	78,9

З проявів синдрому загальної інтоксикації найбільш стабільними є скарги пацієнтів на загальну

слабкість різного ступеня (відзначалася в усіх хворих), тривалий субфебрилітет (373 особи – 83,8 %),

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зниження фізичної працездатності (348 пацієнтів – 78,2 %) і біль голови різної інтенсивності, характеру, тривалості та локалізації (237 хворих – 53,3 %).

Попри уявлення про те, що кальцифікати в речовині головного мозку, які можна виявити при рент-

генологічних дослідженнях, є мало не патогномонічною ознакою токсоплазмозу, при здійсненні такого дослідження вони виявлені тільки у 136 пацієнтів (30,6 %).

Таблиця 2

Частота поєднань синдромів у період загострення маніфестної форми хронічної стадії токсоплазмозу (n=445)

Поєднання синдромів (патологія серцево-судинної системи +...	Абс. число	%
патологія центральної нервової системи	5	1,1
гепатолієнальний синдром	8	1,8
патологія травного каналу	8	1,8
патологія опорно-рухового апарату	12	2,7
порушення функцій вегетативного відділу нервової системи	8	1,8
загальна інтоксикація	17	3,8
3 синдроми	301	67,6
4 синдроми	44	9,9
5-7 синдромів	32	7,2
наявність 8 основних синдромів	5	1,1

Зміни серцево-судинної системи, виявлені у 77,1 % осіб, зводяться до порушення ритму і провідності, тенденції до гіпотонії. Частіше трапляючись у хворих з повторними загостреннями, ці зміни в цілому однотипні, не є специфічними для токсоплазмозу і представлені порушеннями біоелектричної стабільності провідної системи. Основними проявами були блокади гілок пучка Гіса та незначні порушення метаболізму міокарда.

Досить часто в таких хворих у період загострення виявляли ознаки ураження травного каналу. Найчастіше реєстрували ознаки дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпомоторним типом і спастичного коліту. Для спастичного коліту характерна тенденція до залежності від тривалості основної недуги. При тривалості хвороби більше 4 років прояви хронічного спастичного коліту проявлялися помітно частіше. У цілому ознаки хронічного коліту виявлені у 148 пацієнтів (33,3 %), дискінезія жовчовивідних шляхів (клінічно, за даними сонографії та фракційного дуоденального зондування) – у 259 осіб (58,2 %).

Гепатолієнальний синдром є одним з найчастіших проявів маніфестної форми хронічної стадії токсоплазмозу (МФ ХСТ). У цьому дослідженні його наявність у період загострення недуги була документована в 418 випадках (93,9 %) клінічно і за даними сонографії. Болючість краю печінки при пальпації відмічена у 292 пацієнтів (65,6 %). У 20,0 % спостережень зафіксовано поєднання гепатолієнального синдрому з ознаками мезаденіту.

У той же час в обстежених не виявляли клініко-лабораторних ознак хронічного гепатиту: не було лабораторних ознак цитолізу, достовірно значущих відмінностей у протеїнограмі та білковому спектрі крові порівняно зі здоровими особами, не інфікованими токсоплазмами.

У період загострення основними проявами ураження опорно-рухового апарату є міалгії, артралгії та ознаки міозитів. Жодного разу не було виявлено ознак «справжнього» артриту. Характерними особливостями цього синдрому при МФ ХСТ можна вважати наявність тривалих, непостійних, мігруючих болювих відчуттів у суглобах, що несуть підвищене навантаження (гомілковостопних, колінних, промене-зап'ясткових, плечових), а також біль у литкових м'язах, м'язах стегон і плечового поясу.

Будучи одним з найчастіших проявів хронічного токсоплазмозу, синдром ураження вегетативної нервової системи не є специфічним і практично завжди поєднується з іншими проявами недуги. Найчастіше в обстежених спостерігали зміни дермографізму – у 292 пацієнтів (65,6 % усіх хворих). Такі симптоми, як гіпергідроз, пітливість, «мармуровість» шкіри, траплялися рідше (у 37,9-42,0 % випадків).

Заслужовує на увагу відносно висока частота патології органа зору при хронічному токсоплазмозі. Ураження очей займає особливе місце через своє високе соціальне значення. Особливу важливість цей аспект проблеми токсоплазмозу має в диференці-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ально-діагностичному плані, коли необхідно розмежувати ураження ока токсоплазмами від таких іншої етіології.

Токсоплазмозна офтальмопатія була виявлена у 20 (4,5 %) осіб, зокрема хоріоретиніт – у 15 пацієнтів (3,4 % від загального числа хворих з МФ ХСТ). Слід зазначити, що ми не спостерігали випадків загострення хоріоретиніту, оскільки хворі з такими проявами ушпиталюються в офтальмологічні стаціонари. У пацієнтів, включених у дослідження, спостерігали картину загострення токсоплазмозу, але хоріоретиніт був у стадії рубцювання.

Тяжко перебігав нейротоксоплазмоз, який виявляли у 14 хворих на МФ ХСТ (3,1 %). Найчастішою його клінічною формою був токсоплазмозний менінгоенцефаліт (1,8 %), у поодиноких випадках – це-

ребральний арахноїдит (0,7 %), вогнищеве ураження головного мозку (0,4 %) та епілепсія (0,2 %).

Показники загальноклінічного дослідження крові характеризувалися тенденцією до лейкопенії без статистично достовірних відмінностей як між групами обстежених, так і здоровими особами. В усіх пацієнтів без винятку в період загострення хронічного токсоплазмозу реєстрували відносний лімфоцитоз. Швидкість осідання еритроцитів підвищувалася тільки у хворих із супутньою патологією (хвороби нирок, жовчовивідних шляхів і т.д.). Атипові мононуклеари та широкоплазмені лімфоцити не виявлені жодного разу.

Усім пацієнтам здійснювали неодноразові загальноклінічні та біохімічні дослідження крові (табл. 3).

Таблиця 3

Величини деяких біохімічних показників у хворих на хронічний токсоплазмоз

Показник	Період загострення маніфестної форми хронічного токсоплазмозу	ГП-1	ГП-2
Загальний білірубін, мкмоль/л	18,1±2,4	14,1±4,2	15,2±4,1
АлАТ, ммоль/(лхгод)	0,39±0,11	0,52±0,14	0,43±0,13
АсАТ, ммоль/(лхгод)	0,35±0,13	0,32±0,13	0,32±0,08
Лужна фосфатаза, ммоль/(лхгод)	4,9±1,8	4,7±1,2	4,4±1,1
Протромбін, %	83,4±1,1	91,0±10,1	89,2±13,4
Тимолова проба, од.	2,2±0,2	1,7±1,6	1,6±1,5
Загальний білок, г/л	76,6±1,0	72,1±4,8	71,3±4,2
Альбумін, г/л	42,6±2,4	43,8±6,4	44,8±5,7
Глобуліни, г/л	17,8±0,7	16,3±3,6	14,3±3,5

Біохімічні показники (загальний білок і його фракції, показники пігментного обміну, амінотрансферази, протромбін, гострофазові реакції, рівні глюкози, холестерину, ліпідів) у більшості випадків залишалися в межах фізіологічної норми. Незначне підвищення активності амінотрансфераз відзначили у дев'яти пацієнтів із супутнім хронічним холециститом, ймовірно як результат реактивного гепатиту.

Катамнестичне спостереження за пацієнтами дозволило встановити особливості динаміки клінічних проявів загострення хронічного токсоплазмозу після проведення комплексної терапії. Виявлено, що позитивна динаміка стану реєструється вже через 1 міс. після лікування.

Першими ознаками поліпшення у хворих на МФ ХСТ були поступова нормалізація температури тіла. Дещо пізніше зникали ознаки ураження опорно-рухового апарату. Тривало зберігалися астеничні явища: підвищена стомлюваність, зниження працездатності, періодичні болі голови. Найстабільніше відзна-

чалися ознаки дискінезії жовчовивідних шляхів, спастичного коліту.

У 18,0 % пацієнтів до закінчення першого місяця зникла загальна слабкість, у 19,6 % – біль голови, а у 51,7 % – нормалізувалася температура тіла.

Приблизно у 30 % хворих відзначалася позитивна динаміка проявів синдрому ураження центральної нервової системи. У 30 % випадків зникали або значно зменшувалися прояви артралгій і міалгій. У той же час не відзначалося особливої динаміки в проявах гепатолієнального синдрому.

У найближчі 3-4 місяці після закінчення лікування щезли ознаки гостроти процесу: зникали або значно слабшали прояви загальної інтоксикації, гепатолієнального синдрому. Значно зменшувалися частота і поширеність уражень опорно-рухового апарату. Поліпшувався функціональний стан центральної нервової системи.

До кінця третього місяця після лікування прояви гепатолієнального синдрому починали поступово

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

слабшати. Болючість печінкового краю зникла у 100 % хворих. У той же час зберігалося збільшення селезінки.

До закінчення третього місяця після лікування у хворих, разом з практично повним зникненням «кардіальних» скарг, була чітка об'єктивна позитивна динаміка, що проявлялося у зникненні ЕКГ-ознак метаболічних порушень у міокарді та відновленні провідності.

На цьому етапі спостереження тільки 19 хворих (4,3 %) відзначали періодичну появу міалгій (у поєднанні зі субфебрилітетом), артралгії повністю зникли.

До кінця шостого місяця після проведеного лікування у більшості пацієнтів настала клінічна ремісія: зникла більшість клінічних проявів захворювання, повністю відновилася працездатність.

У незначної частини хворих (12 осіб – 2,7 %) у цей же час, разом з частішим збереженням ознак, характерних для періоду загострення МФ ХСТ, знову виявлена поява симптомів, які зникли на попередніх етапах спостереження.

Через 1-1,5 роки після первинного звернення вдалося обстежити 394 з 445 пацієнтів. Встановили,

що у 97,0 % осіб не було клінічно значущих ознак перенесеного захворювання. У них не виявляли проявів інтоксикації, гепатолієнального синдрому, ознак ураження опорно-рухового апарату (рідко пальпували ущільнення в м'язах), відновлювалася соціальна адаптація. У частини пацієнтів були прояви мікрополіаденіту: пальпувалися дрібні, щільні, безболісні периферичні лімфатичні вузли, на ЕКГ зберігалися окремі ознаки порушення провідності та ритму, які, проте, не мали суб'єктивних проявів. Показники периферичної крові не відрізнялися від таких у здорових осіб.

В 11 обстежених людей у ці терміни з'явилася розгорнута клінічна картина повторного загострення. У період нового загострення хворі скаржились на ті ж прояви недуги, при огляді виявляли аналогічні об'єктивні ознаки хвороби. Особливостями повторних загострень можна вважати те, що поряд зі старими з'являлися нові вогнища хоріоретиніту.

Були зіставлені результати обстеження хворих у гостру (період розпалу) і хронічну стадії (період загострення) токсоплазмозу (табл. 4).

Таблиця 4

Частота основних клінічних проявів у хворих з вираженими ознаками гострої стадії токсоплазмозу та в період загострення маніфестної форми хронічної стадії токсоплазмозу

Клінічна ознака	Частота			
	гостра стадія (n=192)		хронічна стадія, маніфестна форма, період загострення (n=445)	
	абс. число	(M±m)%	абс. число	(M±m)%
Загальна інфекційна інтоксикація	172	89,6±2,2	402	90,3±1,4
Токсоплазмозна офтальмопатія:	31	16,1±2,7	21	4,7±1,0*
хоріоретиніт	10	7,8±1,9	10	2,2±0,7*
неврит зорового нерва	4	2,1±1,0	3	0,7±0,4
кератит	4	2,1±1,0	1	0,2±0,2
увеїт	3	1,6±0,9	1	0,2±0,2
ангіопатія сітківки	5	2,6±1,1	1	0,2±0,2*
ретинопатія	4	2,1±1,0	4	0,9±0,4
макулодистрофія	1	0,5±0,5	1	0,2±0,2
Нейротоксоплазмоз:	14	7,3±1,9	14	3,1±0,8*
вогнищеве ураження головного мозку	0	0,0±0,0	2	0,4±0,3
менінгоенцефаліт	12	6,3±1,8	8	1,8±0,6
радикулоневрит	2	1,0±0,7	1	0,2±0,2
церебральний арахноїдит	0	0,0±0,0	3	0,7±0,4
Ознаки ураження серцево-судинної системи	71	37,0±3,5	354	79,6±1,9*
Гепатолієнальний синдром	192	100,0±0,0	334	75,1±2,0*
Патологія травного каналу	31	16,1±2,7	292	65,6±2,3*
Кальцифікати	0	0,0±0,0	149	33,5±2,2*

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з гострою стадією токсоплазмозу (p<0,05-0,001).

Аналіз показує, що частота основних проявів періоду розпалу гострої стадії токсоплазмозу і пері-

оду загострення маніфестної форми хронічного токсоплазмозу істотно відрізняється. Якщо для пер-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

шого стану характерні токсоплазмозна офтальмопатія, ураження центральної нервової системи, облігатна наявність інтоксикації та гепатолієнального синдрому, то для другого – ознаки ураження серцево-судинної системи, травного каналу та наявність кальцифікатів у речовині головного мозку ($p < 0,05-0,001$).

Такі чіткі відмінності в частоті клінічних проявів гострої і хронічної стадій набутого токсоплазмозу (період розпалу і період загострення відповідно) не дозволяють розцінювати загострення хронічного процесу як повторення гострої стадії. Патогенез клінічних проявів принципово різний, що було продемонстровано в результаті аналізу стану імунної системи пацієнтів [8].

Висновки

1. Період загострення МФ ХСТ характеризувався поліморфізмом клінічних проявів, основними з яких були одночасна наявність загальної інтоксикації, порушення з боку серцево-судинної системи, гепатолієнальний синдром, порушення функції вегетативного відділу нервової системи, а також хвилеподібний перебіг процесу.

2. Кальцифікати в речовині головного мозку вдається виявити тільки у 30,6 % таких пацієнтів.

3. Зміни серцево-судинної системи, виявлені у 77,1 % осіб, зводяться до порушення ритму і провідності, тенденції до гіпотонії. Ці зміни не є специфічними для токсоплазмозу.

4. Показники загальноклінічного дослідження крові характеризувалися тенденцією до лейкопенії без статистично достовірних відмінностей як між групами обстежених, так і здоровими особами. В усіх пацієнтів без винятку в період загострення хронічного токсоплазмозу реєстрували відносний лімфоцитоз.

5. Позитивна динаміка стану таких осіб реєструється вже через 1 міс. після адекватного комплексного лікування.

6. На відміну від періоду розпалу гострої стадії, у період загострення маніфестної форми хронічного токсоплазмозу домінують ознаки ураження серцево-судинної системи, травного каналу, наявні кальцифікати у речовині головного мозку ($p < 0,05-0,001$). Ці дані не дозволяють розцінювати загострення хронічного процесу як повторення гострої стадії.

Література

1. Токсоплазмоз / А.Я. Лысенко, М.Г. Владимірова, А.В. Кондрашин, Дж. Майори // Клиническая паразитология. – Женева, 2002. – С. 319-338.

2. Васильев В.В. Клинические проявления острого токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц / В.В. Васильев // Современные технологии диагностики и терапии инфекционных болезней: Тез. докл. науч. конф. – СПб, 2009. – С. 45-46.

3. Перспективы изучения токсоплазмоза / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Буланьков, А.П. Казанцев, В.В. Васильев // Инфектология. Достижения и перспективы: Материалы юбил. науч. конф., посвящ. 100-летию первой в России каф. инфекционных болезней. – СПб, 1996. – С. 136-137.

4. Оценка функционального состояния и работоспособности больных хроническим токсоплазмозом / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Буланьков, А.П. Казанцев, В.В. Васильев // Воен.-мед. журн. – 2001. – CCCXXII, № 2. – С. 57-62.

5. Food-related illness and death in the United States / [P.S. Mead, L. Slutsker, V. Dietz et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 5, N 5. – P. 1-24.

6. TORCH-інфекції: клініка та сучасні принципи діагностики і лікування: Метод. реком. / [А.В. Циснецька, О.Є. Січкорізі, В.В. Циснецький та ін.]. – Львів, 2007. – 46 с.

7. Бондаренко А.М. Сучасна діагностика та етіотропне лікування токсоплазмозу у вагітних: Метод. реком. / А.М. Бондаренко, В.С. Копча. – Київ: Мінерал АГН України, 2010. – 66 с.

8. Ліпковська І.В. Стан імунної системи у хворих на маніфестну форму хронічної стадії токсоплазмозу / І.В. Ліпковська // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 3. – С. 64-69.

COURSE FEATURES OF CHRONIC STAGE TOXOPLASMOSIS MANIFEST FORM

I.V. Lipkovska

SUMMARY. On the basis of clinical research 445 patients with the manifest form of toxoplasmosis chronic stage are set that the relaps period of this illness is characterized polymorphism of clinical displays, basic from which is simultaneous presence of general intoxication, violation, from the side of the cardio-vascular system, hepatolienal syndrome, parafunction vegetative department of the nervous system, and also undulating motion of process. The positive dynamics of the state of such persons is registered already through 1 month after an adequate holiatry.

Unlike during the height of acute stage by chronic toxoplasmosis of manifest form relaps period dominated by signs of the cardiovascular system, digestive channel, calcifications present in the substance of the brain ($p < 0,05-0,001$). These information does not allow to consider relaps of chronic process as reiteration of the acute stage.

Key words: chronic toxoplasmosis, clinical displays, relaps of chronic process.

Отримано 15.09.2013 р.

© Ревенко Ж.А., 2013
УДК 616.99-002.95:612.018

Ж.А. Ревенко

ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ДЕФІНІТИВНОГО ХАЗЯЇНА У ВІДПОВІДЬ НА ПАРАЗИТАРНУ ІНВАЗІЮ

Буковинський державний медичний університет

Встановлені закономірності змін клініко-гормональних показників, які розширюють знання про патогенез демодекозу, а також створюють певні передумови для спрямованої корекції компенсаторно-приспосувальних можливостей організму хазяїна і відкривають перспективи для удосконалення патогенетичного лікування демодекозу та його ускладнень.

Ключові слова: демодекоз, вміст статевих і гонадотропних гормонів, зміни гормональної регуляції.

Порівняно невелике число паразитарних хвороб здатне спричиняти гостре захворювання з вираженими характерними клінічними проявами: малярія, сонна хвороба, лейшманіози, амебіаз і трихinelоз. Особливістю більшості паразитарних хвороб є хронічний перебіг, що пов'язане з тривалою, багаторічною присутністю збудника в організмі хворого (за відсутності специфічного лікування), що визначається тривалістю життя паразита або частими реінвазіями. Виліковування таких хворих настає тільки після проведення курсу специфічної терапії протигельмінтними препаратами [1].

Навіть тривале паразитування в організмі хворого може не призводити до виражених гострих клінічних проявів. Багаторічний перебіг багатьох паразитарних хвороб супроводжується різними неспецифічними клінічними проявами: втомлюваністю, слабкістю, зниженням апетиту. Ці ознаки астенизації організму, як правило, не асоціюються у лікарів загальної практики з присутністю паразитів, що у свою чергу призводить до пізньої, а часто і до помилкової діагностики.

Найбільш загальним патологічним впливом практично всіх збудників паразитарних хвороб є алергізація та імуносупресія. Алергізація при лямбліозі й кишкових гельмінтозах ініціює або підтримує хронічні алергодерматози (нейродерміт, екзема). Доведено зв'язок між гельмінтозами й алопецією, а також з вогнищевою депігментацією шкіри [1]. Причиною розвитку бронхіальної астми і хронічного бронхіту можуть бути й інші паразитарні хвороби: токсокароз,

гіменолепідоз, парагонізмоз. При обстеженні майже 200 хворих на бронхіальну астму, що знаходилися на лікуванні в клініці Інституту імунології МОЗ Росії, фахівцями Інституту медичної паразитології й тропічної медицини ім. Е.І. Марциновського паразитарна патологія була виявлена в 34,5 %.

У зв'язку з цим найактуальнішим завданням дослідження проблеми паразитарних інвазій є вивчення взаємозв'язків паразита і дефінітивного хазяїна. Одним із підходів у цьому напрямку може бути вивчення порушень процесів адаптації при впливі паразитів на організм хазяїна [2].

Адаптація до різних ушкоджуючих чинників здійснюється на всіх рівнях організму, але, головним чином, механізм її реалізується за рахунок змін у центральній нервовій системі та у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі [3, 4].

Перенапруження систем регуляції може призвести до виснаження захисних сил організму, зниження його функціональних можливостей. Тривалий вплив будь-якої паразитарної інвазії як стрес-чинника може призвести до активізації нервової та гормональної регуляції при збережених адаптивних можливостях організму і може стати патогенетичною основою різних функціональних порушень та уражень при зниженні адаптивних можливостей [5].

Отже, вивчення значення ролі гормонально-метаболических регуляторних систем при паразитозах має науковий інтерес з погляду формування хазяїно-паразитарних відношень, поглиблення знань патогенезу паразитарних інвазій (на прикладі демодекозу), органної патології і захисно-приспосувальних реакцій, а також для обґрунтування коригуючої терапії та підвищення ефективності лікування.

Вивчення демодекозу в осіб молодого віку, як і раніше, залишається в центрі уваги дерматологів, що зумовлено великою соціально-психологічною значимістю захворювання. Поширеність демодекозу в осіб молодого віку становить близько 90 % у хлопчиків і близько 80 % у дівчат у віці до 21 року [6, 7]. Пік частоти цього захворювання у дівчаток спостерігається

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ся в 14-16 років, а у хлопчиків у 16-17 років [8]. Розвиток демодекозу призводить до суттєвої психологічної травми, що порушує соціальну адаптацію підлітків. За результатами спеціальних психологічних досліджень, проведених Т. Kramer в 1998 р. [9], у 38 % підлітків віком 13-16 років виявляють психологічні розлади, пов'язані з демодекозом.

У зв'язку з цим в останні роки інтерес до проблеми демодекозу різко зріс і виникла необхідність у більш глибокому вивченні цієї патології, розробці нових методів її діагностики, лікування та профілактики. Це, в свою чергу, зумовлює актуальність досліджень з вивчення стану компенсаторно-приспосувальних реакцій при демодекозі.

Мета дослідження – оцінити зміни гормональної регуляції дефінітивного хазяїна, що розвиваються у відповідь на паразитарну інвазію у хворих на демодекоз.

Матеріали і методи

При виконанні роботи використовувалися загальноприйняті клінічні й лабораторні, а також паразитологічні, гормональні, інструментальні методи обстеження хворих, статистичні методи.

Для виконання поставлених завдань було обстежено 109 осіб (63 чоловіки і 46 жінок) віком від 20 до 60 років, хворих на демодекоз, і 20 практично здорових осіб подібного віку та статі, які перебували на лікуванні на кафедрі медичної паразитології та тропічних хвороб у 2008-2011 рр., а також пройшли комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Для оцінки гормонального статусу досліджувався базальний рівень гіпофізарних гормонів (фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), пролактину) і гормонів периферичних ендокринних залоз (тестостерону, естрадіолу, прогестерону).

Статистична обробка результатів досліджень проведена на ЕОМ IBM PC / AT із застосуванням відповідних програм для кореляційного аналізу. У ряді випадків був використаний метод статистичного аналізу за допомогою критерію χ^2 (таблиці відповідності 2x2). Виходячи з того, що середні значення багатьох досліджуваних показників знаходилися в межах прийнятої норми, був застосований більш інформативний у подібних випадках спосіб – аналіз частоти зустрічальності порушень показників. За порушення брали відхилення показника від середніх значень в нормі, рівне 2 (середньо-квадратичне відхилення).

Результати досліджень та їх обговорення

Тривалість захворювання на демодекоз на день обстеження, згідно з даними, отриманими від хворих, коливалася від декількох місяців до 2-5 років.

Обстеження хворих на демодекоз проводилося шляхом докладного опитування і ретельного огляду. Це дозволило виявити навіть незначні, на перший погляд, симптоми, які відразу не привертають уваги, і хворі не надавали їм значення.

Клінічні спостереження за хворими на демодекоз показують, що зовні токсичність демодіцид виявляється виникненням на шкірі еритематозних плям, вогнищевої чи дифузної інфільтрації, дрібнофолікулярного або грубопластинчастого лущення, утворенням фолікулярних папул рожевого чи червоного кольору різної величини, папуло-везикул, папуло-пустул, а також самостійних макропустул.

При цьому були такі скарги хворих, які супроводжувалися суб'єктивними відчуттями: сверблячкою, печінням, стягуванням шкіри, зменшенням еластичності і м'якості, вбуравлюванням у шкіру або повзанням під нею паразита.

У більшості пацієнтів – 71,55 % (78 осіб) захворювання дебютувало в дитячому та підлітковому віці. При первинному зверненні пацієнти скаржилися на висипання в ділянці обличчя в 108 осіб (99,1 %), на обличчі й спині – у 33 (30,3 %), на обличчі та грудях – у 5 (4,5 %), на обличчі, грудях і спині – у 13 (11,6 %), тільки на обличчі – у 58 (53,5 %).

Ступінь тяжкості висипань оцінювався за загальноприйнятою класифікацією акне: легка форма – комедональні і поверхневі папульозні з невеликою кількістю пустульозних акне-елементів (0,25-1,5 бала за шкалою *Allen, Smith*), форма середнього ступеня тяжкості – рясні папулопустульозні висипання і комедони (2-5,5 балу за шкалою *Allen, Smith*), тяжка форма – поряд з комедонами численні глибокі папулопустули, вузлуваті й вузлувато-кистозні елементи (6-8 балів за шкалою *Allen, Smith*).

У нашому дослідженні переважали пацієнти із середнім ступенем тяжкості (2-5,5 балу за шкалою *Allen and Smith*), що становило 50 %.

У результаті проведених нами досліджень було встановлено відмінності у вмісті досліджуваних гормонів у крові та їх співвідношень, що свідчить про зміну функції гіпофізарно-гонадної системи й порушення характерних для здорової людини гормональних взаємовідносин, що мають різний перебіг залежно від статі. У чоловіків відбувалося підвищення концентрації естрадіолу і прогестерону та зниження тестостерону на тлі помірного підвищення гонадотропних гормонів. У жінок підвищувався вміст тестостерону, прогестерону і відносно знижувався естрадіол на тлі відносно незначного підвищення ЛГ та зниження ФСГ.

У здорових жінок рівень пролактину був вище, ніж у чоловіків, що узгоджується з даними літератури.

У хворих на демодекоз вміст пролактину в крові коливався в широких межах (від 100 до 1400 мкг/л). У пацієнтів із нормальною функцією печінки збереглися вікові відмінності вмісту пролактину. У хворих старше 40 років рівень гормону ($311,43 \pm 31,51$ мкг/мл) достовірно був вищим, ніж до 40 років ($218,13 \pm 23,31$ мкг/мл). У жінок середній рівень пролактину достовірно не відрізнявся від норми.

При демодекозі зміни співвідношень гонадотропних і статевих стероїдних гормонів та зниження кореляційних зв'язків між ними свідчать про порушення оптимальних взаємозв'язків, властивих здоровим людям, і зміни регуляторних процесів, які при демодекозі розвиваються раніше, ніж морфологічні.

Базальний рівень гормонів безпосередньо після лікування змінювався по-різному. Середній рівень пролактину після лікування у чоловіків та жінок підвищувався.

Наведені дані свідчать про те, що після лікування демодекозу відбуваються зміни у вмісті і співвідношеннях досліджуваних гормонів.

Особливо заслуговує на увагу зниження рівня таких гормонів (естрадіолу і пролактину) при негативному терапевтичному ефекті, у той час як при позитивному клінічному ефекті рівень цих гормонів, як правило, підвищувався.

На даному етапі досліджень важко вирішити питання про те, що зміни у вмісті гормонів є наслідком негативного терапевтичного ефекту або його причиною. Але з упевненістю можна відзначити, що зниження рівня зазначених вище гормонів у крові нижче норми після специфічного лікування демодекозу є несприятливою прогностичною ознакою.

Це підкреслює велику роль гормональних порушень у розвитку і перебігу демодекозу та органної патології при ньому, тим більш виражених, чим більша тривалість хвороби.

Висновок

Виявлені закономірності змін і характер динаміки гормональних зв'язків не є специфічними, але розширюють знання про патогенез демодекозу й розвиток різноманітної органної патології при цьому, а також створюють певні передумови для спрямованої корекції компенсаторно-приспосувальних можливостей організму хазяїна і відкривають перспективи для вдосконалення патогенетичної терапії демодекозу та його наслідків.

Література

1. The 5 alpha-reductase system and its inhibitors. Recent development and its perspective in treating androgen-dependent skin disorders / [W. Chen, C.C. Zouboulis et al.] // J. Dermatology. – 1996. – Vol. 193, N 3. – P. 177-184.
2. Потееаев Н.Н. Современные представления об этиологии, клинике и терапии розацеа / Н.Н. Потееаев // Косметика & Медицина. – 2001. – № 6. – С. 15-21.
3. Корнева Е.А. Гормоны и иммунная система / Е.А. Корнева, Э.К. Шхинек. – Л.: Наука, 1988. – 250 с.
4. Blalock J. Complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine system / J. Blalock, E. Smith // Fed. Proc. – 1985. – Vol. 44, N 1. – P. 108-111.
5. Паразитарные болезни человека, их профилактика и лечение / В.П. Сергиев, М.Н. Лебедева, А.А. Фролова, Н.А. Романенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 2. – С. 8-11.
6. The impact of acne: a study of adolescents attitudes? Perception and knowledge / [A. Pearl, B. Arrol, J. Lello et al.] // NZ Med. J. – 1998. – N 1111. – P. 269-271.
7. Rademaker M. Acne in schoolchildren: no longer a concern for dermatologist / M. Rademaker, J.J. Garioch, N.B. Simpson // Br. Med. J. – 1989. – Vol. 298. – P. 1217-1219.
8. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and US multicenter trials / [W.J. Cunliffe, R. Caputo et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol. 36. – P. 126-134.
9. Kramer T. Psychiatric disorders in primary care / T. Kramer, M.E. Garralda // Br. J. Psychiatry. – 1998. – Vol. 173. – P. 508-513.

CHANGES IN HORMONAL REGULATION OF DEFINITIVE HOST RESPONSE TO PARASITIC INFESTATIONS

Zh.A. Revenko

SUMMARY. The article reveals the regularities of changes in clinical and hormonal parameters, which enhance the knowledge about pathogenesis of demodicosis as well as create some preconditions for the targeted correction of compensatory-adaptive capabilities of the host and open up the prospects for improving the pathogenetic treatment of demodicosis and its complications.

Key words: demodicosis, the content of sex and gonadotropic hormones, changes in hormonal regulation.

Отримано 26.07.2013 р.

О.І. Захарчук

СЕРО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСОКАРОЗНОЇ ІНВАЗІЇ У ДІТЕЙ НА БУКОВИНІ

Буковинський державний медичний університет

Вперше проведене за допомогою ІФА серо-епідеміологічне обстеження дітей на токсокароз показало його широке поширення в Чернівецькій області. Результати проведених досліджень указують на наявність ризику зараження дітей токсокарозом. Найбільший рівень серопозитивності до антигенів токсокар зареєстрований у дітей гірської природно-кліматичної зони. Виявлено пряму залежність між частотою сероураженості дитячого населення області та ступенем забрудненості довкілля (ґрунту, стічних вод, овочів і зелені). Вказано на прямий зв'язок між екстенсивністю інвазії собак та проявами токсокарозу в людей, особливо в дитячому віці.

Ключові слова: серопозитивність, токсокароз, інвазія, діти, собаки, профілактика.

Сьогодні проблема токсокарозої інвазії, на превеликий жаль, знаходиться поза увагою багатьох практичних лікарів (терапевтів, педіатрів, офтальмологів, гематологів, гастроентерологів, невропатологів, дерматологів), науковців, працівників органів ветеринарної медицини та санітарно-епідеміологічного нагляду [1]. Разом з тим, це мало вивчене в нашій країні питання нагадує верхівку айсберга. Все, що стосується своєчасної діагностики, лікування і профілактики, приховане в основній, підводній його частині.

Актуальність даного питання зумовлена тим, що джерелом інвазії є хворі на токсокароз собаки, а кількість цих домашніх улюбленців, зокрема бездомних, дуже велика й постійно збільшується. При цьому в Україні серед широких мас населення недостатнім залишається рівень культури їх утримання та виховання. Собак можна побачити на територіях шкіл, дитячих садочків, ігрових майданчиків, у парках, скверах та в інших громадських місцях, які призначені для відпочинку. Сьогодні ці території можуть стати місцями масового зараження людей токсокарозою вісцеральною личинковою інвазією. Виявлена екстенсивність інвазії собак токсокарозом на Буковині співпадає з даними літератури щодо інших регіонів України [2-5].

Toxocara canis (собача аскарида) паразитує в організмі тварин родини собачих. Термін життя статевозрілої особини в кишечнику собак складає близько 4-6 місяців. Щодо самки відкладає біля 200000 яєць. Крім того, як правило, у кишечнику собак паразитує декілька (до десятків і сотень) дорослих статевозрілих особин. Щоб стати інвазійними, яйця повинні визріти в сприятливих ґрунтових умовах (вологість 80 % і температура вище 12 °С). На території України ці природні умови є цілком достатніми. У ґрунті яйця тривалий час зберігають життєздатність та інвазійність, а в фекаліях яйця токсокар можуть зберігати життєздатність понад 2,5 роки [6, 7].

Токсокароз для людини – зооантропонозна інвазія. Людина є сліпою гілкою у циклі розвитку *Toxocara canis*, тому що в її організмі розвиток токсокари зупиняється на личинковій стадії, що і супроводжується відповідним симптомокомплексом залежно від локалізації личинки та місця ураження [8].

У людини перебіг захворювання найчастіше зустрічається у вигляді латентних і субклінічних форм, з ураженням різноманітних органів і без специфічної симптоматики [9, 10]. Тому про стан зараження населення можна судити лише згідно даних сучасних методів лабораторної діагностики, зокрема імуноферментного аналізу [11]. На наявність супутніх патологічних проявів вказують і роботи інших авторів [12, 13].

Порівняно з іншими гельмінтами *Toxocara canis* проявляє найбільш активну полівалентну імуносупресивну дію [14]. Прижиттєвий паразитологічний діагноз токсокарозу практично неможливий, тому провідним у діагностиці є серологічне дослідження з визначенням у крові наявності антитіл до антигенів токсокари методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Дані літератури про сероураженість населення токсокарозом свідчать про те, що це вже й не таке рідкісне захворювання, особливо серед дітей [10, 15]. Серо-епідеміологічне та клініко-імунологічне обстеження населення України на токсокароз проводить-

ся поки що недостатньо. Дану прогалину ми й прагнули зліквідувати в окремо взятому регіоні, зокрема в Чернівецькій області, де присутні всі чинники, що сприяють розповсюдженню токсокарозу [16, 17], а клімато-географічні зони (рівнинна, передгірська, гірська) є характерними для більшості областей України з різними ландшафтами. Відповідно, отримані дані, з урахуванням певних регіональних особливостей, можливо екстраполювати на всю територію нашої держави.

Метою дослідження стало вивчення особливостей сероураженості дитячого населення токсокарозом, вікових та гендерних аспектів, поширення токсокарозу на Буковині.

Пацієнти і методи

Для виконання поставлених завдань проведено серо-епідеміологічне обстеження 905 дітей. Серед них було 436 (48,18 %) хлопчиків і 469 (51,82 %) дівчаток з різних районів області віком від 6 місяців до 14 років включно, які перебували на обстеженні та лікуванні у Чернівецькій обласній дитячій клінічній лікарні № 2. Імуноферментний аналіз сироваток крові на наявність антитіл до антигенів токсокарозних личинок проведений з використанням тест-системи «Триаскар» фірми «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія). Паралельно проведений об'єктивний та ретроспективний аналіз супутніх скарг, симптомів та результатів лабораторних досліджень за місцем проживання пацієнтів. Дослідження собак проводилося на базі паразитологічного відділення Головного управління ветеринарної медицини у Чернівецькій області.

Виходячи з того, що ураженість токсокарозом у людей пов'язана з інтенсивністю епідемічного процесу, залежного при інших рівних умовах від чисельності собак й ураженості їх токсокарозом [18], проведено обстеження собак на токсокароз у природно-кліматичних зонах Буковини.

Результати досліджень та їх обговорення

Проведені серологічні дослідження дозволили встановити, що у 385 (42,54 %) дітей результати дослідження антигенів *Toxocara canis* були позитивними, а у 520 – негативними. Сероураженість дитячого населення в різних районах області була нерівномірною.

Найвищий відсоток сероураженості відзначався в Путильському районі та достовірно ($p < 0,01$) перевищував показники по області в цілому. Вищою, ніж по області, сероураженість токсокарозом була у дітей Герцаївського, Сторожинецького, Кельменецького та Хотинського районів ($p > 0,5$). В інших районах серо-

позитивні результати істотно не відрізнялися від обласних. Слід зазначити, що в цілому по області серопозитивні відповіді у дівчаток (54,5 %) були в 1,2 разу частіше, ніж у хлопчиків (45,5 %). Разом з тим, порівняльний аналіз результатів кожного району показав, що в трьох районах (Герцаївський, Заставнівський і Сокирянський) позитивні відповіді в 1,4-3,3 рази частіше мали місце у хлопчиків, у двох районах (Кельменецький та Новоселицький) і в м. Чернівці кількість сероуражених хлопчиків і дівчаток була однаковою. А в інших 6 районах серопозитивний результат в 1,3-2,8 разу зустрічався частіше у дівчаток, ніж у хлопчиків.

Серед обстежених дітей 650 осіб (71,8 %) були жителями села і 255 (28,2 %) – міських жителів.

Проведена серодіагностика показала, що у 293 дітей сільської місцевості та у 92 міських дітей реакція була серопозитивною. Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що серопозитивність у дітей з сільської місцевості була дещо вищою, ніж у міських дітей.

Кількість хлопчиків з серопозитивними відповідями була трохи меншою, ніж дівчаток ($p > 0,5$), як в сільській, так і в міській місцевостях. У літературі відомості про порівняльну сероураженість токсокарозом міських і сільських жителів суперечливі. Одні автори вважають, що це проблема великих міст [19], інші відзначають достовірно більший відсоток серопозитивних осіб серед жителів сільської місцевості. Проведений аналіз у обстежених дітей не виявив кореляційного зв'язку між сероураженістю токсокарозом і статтю обстежених, сероураженістю і місцем проживання в міській чи сільській місцевості.

Аналіз результатів серологічного обстеження дітей у різних природно-кліматичних зонах області показав, що сероураженість у гірській зоні була достовірно вищою ($p < 0,01$), ніж у передгірній та рівнинній зонах і ніж по області в цілому (табл. 1). При цьому серед сероуражених дітей гірської зони траплялося більше дівчаток ($p < 0,01$), ніж хлопчиків.

У передгірній зоні різниця була незначною, а в рівнинній зоні сероураженість хлопчиків і дівчаток майже однакова, що співпадає з даними інших дослідників [18].

Встановлено, що 71,9 % особин з 89 обстежених собак інвазовані токсокарами. Серед обстежених собак передгірної та рівнинної зон інвазованих токсокарами собак більше (85,7 і 75,4 % відповідно), ніж у гірській зоні (60,0 %).

На ураженість населення токсокарозом впливає рівень забрудненості ґрунту яйцями токсокар, ступінь контакту з ґрунтом (особливо геофагія), звичка піка-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цизму, наявність професійного і побутового контакту з ґрунтом. Діагноз токсокарозу повинен встановлюватися тільки на основі комплексу анамнестичних,

епідеміологічних даних, результатів клініко-лабораторних та серологічних досліджень.

Таблиця 1

Сероураженість дітей в різних природно-кліматичних зонах Чернівецької області

Природно-кліматична зона	Всього обстежено осіб	З них серопозитивних (%)		
		Всього	Хлопчиків	Дівчаток
Гірська	98	68,37	34,33	65,67
Передгірна	188	37,77	43,66	56,34
Рівнинна	619	39,90	48,99	51,01
По області загалом	905	42,54	45,45	54,55

З цього випливає, що ризик зараження населення токсокарозом залежить не тільки від кількості інвазованих токсокарами собак, а й від низки інших причин: господарсько-економічних особливостей, технологій сільськогосподарського виробництва, які значно впливають на всі параметри мікроклімату (перепади температури, вологості, сонячної радіації), що створює сприятливі умови для розвитку і виживання в ґрунті личинок токсокар [20, 21].

Порівняльна оцінка результатів серо-епідеміологічного обстеження залежно від віку дозволила встановити, що сероураженість у різних вікових групах у цілому мало відрізнялася (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл обстежених дітей із серопозитивною реакцією на токсокароз за віком та статтю

Вік (років)	Всього обстежено	З них серопозитивних (%)	У тому числі	
			хлопчиків (%)	дівчаток (%)
6-12 місяців	38	42,11	56,25	43,75
1-3 роки	155	42,58	40,90	59,10
4-7 років	346	39,02	42,96	57,04
8-10 років	220	41,36	46,15	53,85
11-14 років	146	52,73	49,35	50,65
Разом	905	42,54	45,19	54,81

Дані літератури щодо цього питання суперечливі [9, 10, 15, 19]. Одні автори вважають, що більш висока сероураженість характерна для віку 1-3 роки, інші – 2-5 років. Для більш чіткої відповіді на питання про залежність сероураженості від віку дітей нами був застосований метод визначення частоти зустрічальності, що дозволило встановити частоту серопозитивних відповідей у кожній віковій групі. Чітко встановлено, що найвища частота сероураженості серед дітей Чернівецької області спостерігалася у віці 4-7 років (35,06 %).

При цьому встановлено, що сероураженість з віком підвищується, досягаючи найбільш високих показників у 4-7 років, а потім поступово знижується до 14 років. При цьому невелика різниця частоти сероураженості хлопчиків і дівчаток з віком зменшується і до 14 років складає всього 1,02.

Вперше проведене за допомогою ІФА серо-епідеміологічне обстеження дітей на токсокароз по-

казало досить широке його поширення в Чернівецькій області. У результаті виконаних серо-епідеміологічних досліджень у 905 дітей з усіх районів Чернівецької області підтверджено наявність ризику зараження дітей токсокарозом. Найвищий рівень серопозитивності до антигенів токсокар зареєстрований у дітей гірської природно-кліматичної зони. Виявлено пряму залежність між частотою сероураженості дитячого населення області та ступенем забрудненості довкілля (ґрунту, стічних вод, овочів і зелені). Деяку невідповідність між кількістю виявлених дітей з антигенами до токсокар і відсутністю реєстрованої захворюваності на токсокароз можна пояснити поліморфістю клінічних проявів токсокарозу, подібних до ряду інших захворювань непаразитарної етіології, та недостатніми знаннями практичними лікарями паразитарної патології, що перешкоджає правильній та своєчасній діагностиці.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

1. Проблема токсокарозу людини і тварин наразі є досить актуальною і прямо залежить від упровадження у практику охорони здоров'я новітніх методів діагностики й лікування цієї інвазії, систематичної підготовки лікарів різноманітних спеціальностей та спеціалістів ветеринарної медицини.

2. Значної уваги вимагають умови утримування тварин, своєчасне обстеження і дегельмінтизація домашніх собак, організація постійних місць виходу, якомога далі від дитячих майданчиків і рекреаційних зон, планове знищення чи стерилізація безпритульних тварин відповідними санітарними службами.

3. Значного покращання вимагає санітарно-просвітницька робота серед населення, надання інформації про можливі джерела інвазії та шляхи її передачі, дотримання правил особистої гігієни та прищеплення дітям санітарних навичок.

Література

1. Бодня Е.И. Проблема профилактики паразитозов в современных условиях / Е.И. Бодня // Новости медицины и фармации. – 2005. – № 20-22. – С. 9.
2. Адейшвили-Сыромятникова М.К. Проблема токсокароза в Харьковской области / М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Т.Н. Замазий // Медицина третьего тысячелетия: Тез. доп. науч.-практ. конф. ХДМУ, 17-18 січня 2006. – Харків, 2006. – С. 91-93.
3. Замазий Т.Н. Особенности эпидемиологии и клинического течения токсокароза в современных условиях / Т.Н. Замазий, О.А. Здор // Международный. мед. журн. – 2005. – № 1. – С. 133-138.
4. Захарчук О.І. Епідеміологічна небезпека паразитарного забруднення токсокарами на Буковині / О.І. Захарчук // Клін. експерим. патол. – 2010. – Т. IX, № 2 (32). – С. 141-145.
5. Захарчук О.І. Токсокароз у Чернівецькій області / О.І. Захарчук // Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (21-22 травня 2009 р., Львів). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – С. 108-109.
6. Беляева Т.В. Токсокароз / Т.В. Беляева, М.М. Антонов // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости: Всероссийский журнал врача общей практики. – 2004. – № 2. – С. 52-54.
7. Павленко С.В. Гельмінтози собак міських популяцій: поширення, терапевтична та імунологічна оцінка комплексної терапії: автореф. дис. ... канд. вет. наук / С.В. Павленко. – Х., 2004. – 20 с.
8. Visceral larva migrans associated with earthworm ingestion: clinical evolution in an adolescent patient / [A. Cianferoni, L. Schneider, P.M. Santz et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117, N 2. – P. 336-339.
9. Гасанова Т.А. Токсокароз: распространение и влияние на репродуктивное здоровье / Т.А. Гасанова // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2003. – № 4. – С. 11-14.
10. Юхименко Г.Г. Токсокароз у дітей / Г.Г. Юхименко, В.Г. Майданник // Международный. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 124-134.

11. Захарчук А.И. Иммунодиагностика токсокароза / А.И. Захарчук, Е.И.Бодня // Паразитарные болезни человека, животных и растений: Труды VI Международ. науч.-практ. конф. (Витебск, 25-26 сентября 2008 г.). – Витебск, Изд-во ВГМУ, 2008. – С. 90-99.

12. Бодня Е.И. Роль паразитарных инвазий в развитии патологии органов пищеварения / Е.И. Бодня // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 56-62.

13. Колмогоров В. И. Повреждения генома хозяина при экспериментальном токсокарозе и при сенсибилизации белковым продуктом из тканей *Toxocara canis* / В.И. Колмогоров, Вл.Я. Бекиш // Вестник Витебского ГМУ. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 81-89.

14. Захарчук О.І. Токсокароз у дітей грудного віку / О.І. Захарчук, К.І. Бодня // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (19-20 травня 2011 року, Суми). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. – С. 103-105.

15. Токсокароз у дітей / [Л.В. Глазунова, Р.Г. Артамонов, Е.Г. Бекташянц и др.] // Леч. дело. – 2008. – № 1. – С. 69-73.

16. Захарчук О.І. Сероураження на токсокароз дітей, які проживають у різних клімато-географічних зонах Буковини / О.І. Захарчук // Бук. мед. вісник. – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 32-35.

17. Захарчук А.И. Клинико-иммунологические особенности заболеваемости токсокарозом на Буковине / А.И. Захарчук, В.П. Пишак // Паразитарные болезни человека, животных и растений: Труды VI Международ. науч.-практ. конф. (Витебск, 25-26 сентября 2008 г.). – Витебск, Изд-во ВГМУ, 2008. – С. 84-90.

18. Токсокароз у дітей / [И.Н. Захарова, М.С. Хинтинская, Л.А. Катаева и др.] // Росс. педиатр. журнал. – 2001. – № 6. – С. 48-50.

19. Schantz P.M. *Toxocara larva migrans* now / P.M. Schantz // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1999. – № 4. – P. 21-34.

20. Захарчук О.І. Клініко-імунологічні та епідеміологічні аспекти токсокарозу на Буковині: автореф. дис. ... докт. мед. наук / О.І. Захарчук. – К., 2012. – 41 с.

21. Лысенко А.Я. Токсокароз: Методические указания МУ 3.2.1043-01 / А.Я. Лысенко, Т.Н. Константинова, Т.И. Авдюхина – М.: РМАПО, 2001. – 41 с.

SERO-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS INVASION TOXOCARIASIS IN CHILDREN BUKOVYNA

O.I. Zakharchuk

SUMMARY. *The highest level of serological positivity to antigens toxocar registered children mountainous natural climate zone. Conducted serologically and epidemiological studies indicated the presence of children at risk of infection toxocariasis. First performed by ELISA serologically-epidemic survey of children on toxocariasis showed its wide distribution in the Chernivtsi region. It was detect a direct relationship between the frequency of serological infestation child population and degree*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

of contamination of the environment (soil, sewage, vegetables and green plants). Indicated on direct relationship between extensity of infestation of dogs and manifestations toxocariasis in humans, especially in children.

Key words: *serological positivity, toxocariasis, invasion, kids, dogs, prevention.*

Отримано 12.06.2013 р.

© Ковальчук А.О., 2013
УДК 617-001.17-089.844-036.22

А.О. Ковальчук

ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ НА ЕТАПІ ОТРИМАННЯ ДОНОРСЬКОГО ШКІРНОГО СУБСТРАТУ У ХВОРИХ З ОПІКАМИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На базі відділення опікової травми Тернопільської міської клінічної комунальної лікарні швидкої допомоги розроблено серію високотехнологічного обладнання для трансплантації донорської шкіри у хворих з глибокими опіками. Інноваційні інструменти відповідають сучасним вимогам стерилізації і забезпечують високий рівень епідеміологічної безпеки під час проведення автодермопластики ран у обпечених. Запропонований модельний ряд електродерматомів знайшов широке використання в хірургічних стаціонарах та опікових відділеннях України.

Ключові слова: *опіки, електродерматом, автодермопластика, епідеміологічна безпека.*

Опікові ураження шкірних покривів займають важливе місце в структурі травматизму і є одним з найбільш частих видів побутової та виробничої травми [1]. Висока летальність, труднощі лікування, незадоволення функціональними і косметичними результатами вимагають пошуку нових шляхів та методів лікування обпечених [2, 3].

На сучасному етапі застосовується ряд ефективних методик у лікуванні хворих з опіками [4, 5]. Разом з цим, пластика опікових ран аутологічними трансплантатами шкіри залишається домінуючим

методом у системі хірургічного лікування глибоких термічних уражень [6, 7]. З метою вирішення складних задач відновної хірургії опіків на сьогодні впроваджено в клінічну практику багато різноманітних методик хірургічної пластики ран [8-10]. Проведення ефективної автодермопластики можливе за наявності високотехнологічного ріжучого інструментарію [11, 12].

На жаль, ті моделі спеціалізованих медичних інструментів, які використовують в опікових відділеннях та хірургічних стаціонарах України, є фізично зношеними та морально застарілими, оскільки вони виготовлені ще в 70-80-ті роки минулого століття. Застарілі конструкції дерматомів не відповідають сучасним вимогам стерилізації. При цьому категорія тяжко обпечених хворих потребує високого темпу оперативних втручань. Для проведення некретомій та автодермопластик у хворих з термотравмою існує необхідність у забезпеченні високотехнологічним медичним обладнанням з високим рівнем епідеміологічної безпеки.

Сучасні інструменти зарубіжних виробників стерилізуються шляхом автоклавування. Динамічна система приводу у вказаних приладах підлягає хімічній стерилізації. Особливості конструкції даних інстру-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ментів потребують уважного проведення всіх етапів очистки та дезінфекції. Новітні зразки таких медичних виробів, які нині активно використовуються в зарубіжних клініках, високоякісні, а відтак практично недоступні для вітчизняних спеціалістів.

Тому виникає необхідність широко впроваджувати уніфіковані, науково обґрунтовані технології очистки, дезінфекції та стерилізації хірургічного інструментарію, що гарантують повну їх мікробну деконтамінацію. Поряд з цим, застосування технологій одноразового використання медичних інструментів та засобів медичного призначення знижують до мінімуму ризик нозокоміального зараження пацієнтів [13, 14].

Матеріали і методи

На базі опікового відділення Тернопільської міської клінічної комунальної лікарні швидкої допомоги протягом останніх 7 років тривала розробка спеціалізованого високоточного медичного обладнання для трансплантації шкіри у обпечених [15-17]. Серія високотехнологічних інструментів представлена в трьох виконаннях:

а) виконання 00 – електродерматом з ріжучою головкою одноразового використання. Технологія одноразовості дозволяє підвищити рівень епідеміологічної безпеки під час роботи в хірургічному стаціонарі, знижує до мінімуму ризик внутрішньолікарняного зараження пацієнтів небезпечними інфекціями, зокрема ВІЛ-інфекцією, вірусами гепатиту В і С, а також значно скорочує час підготовки до операції;

в) виконання 01 – електродерматом з лінійною ріжучою головкою багаторазового використання. При вирішенні технічного завдання було взято до уваги те, що стабільне положення леза можливе за умови регулярної заміни робочих деталей механізму лінійного переміщення, в якому доцільно змінити конфігурацію каретки та виготовити її з полімерів для здешевлення матеріальних витрат. Використання леза та ріжучої каретки в якості єдиної монолітної конструкції з короткочасним циклом роботи дає можливість запобігти появі люфту між робочими поверхнями механізму, що в свою чергу забезпечує високу якість роботи інструменту;

с) виконання 02 – дисковий електродерматом з ріжучою головкою багаторазового використання. Вказана модель електродерматому ефективно застосовується при пошаровому видаленні змертвілих тканин при проведенні некректомії. Також інструмент використовують для отримання трансплантатів шкіри в складно-доступних донорських ділянках.

Ріжуча частина дерматому у 01 та 02 виконаннях підлягає стерилізації шляхом автоклавування, а лезо у вказаних моделях дерматомів є одноразовим. Систе-

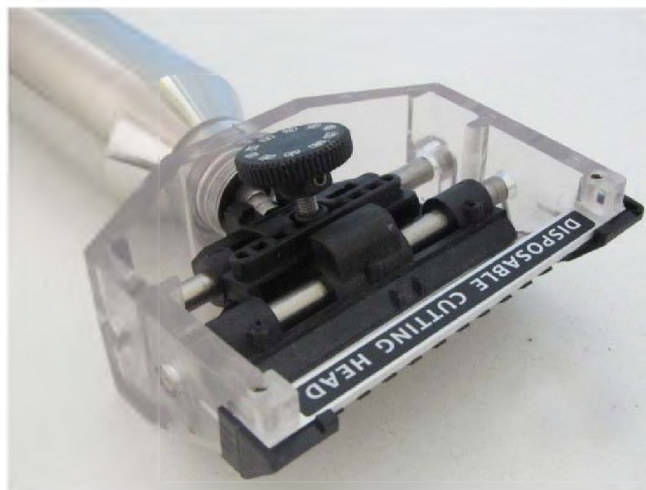
ма локального приводу з блоком акумуляторних батарей є герметичною і витримує хімічну стерилізацію.

Інструменти дозволені до використання в медичній практиці наказом МОЗ України №1050 та внесені до Державного реєстру (свідectво про державну реєстрацію №12203/2012) медичної техніки та виробів медичного призначення від 14.12.2012.

Результати досліджень та їх обговорення

Універсальна серія спеціалізованого медичного обладнання для трансплантації шкіри дає можливість вирішити різні задачі хірургічної пластики глибоких дефектів дерми. Інструменти стали доступними для практикуючих лікарів у хірургічних стаціонарах та опікових відділеннях України.

Технологічні параметри одноразової ріжучої головки (виконання 00, мал. 1) дозволяють проводити забір ультратонких трансплантатів шкіри (товщиною 0,06-0,1 мм), застосування яких дозволяє зберегти донорські ресурси шкіри у хворих з глибокими опіками великої площі, що особливо важливо при лікуванні тяжко-обпечених дітей. Однією з переваг дерматому є можливість повторного використання його в ургентних випадках, що забезпечується швидкою заміною одноразової стерильної ріжучої головки і використанням спеціального стерильного рукава для захисту системи приводу.

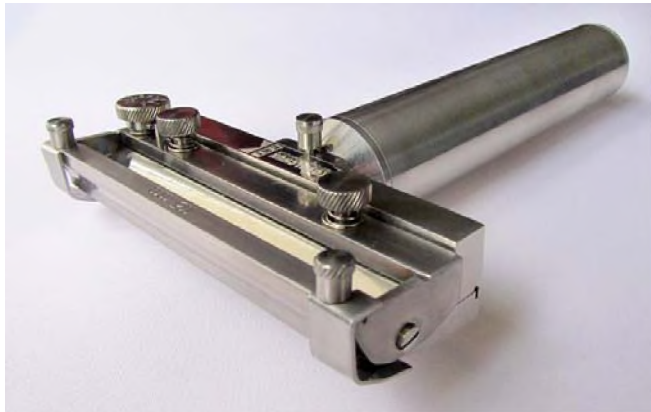


Мал. 1. Електродерматом (виконання 00) з високопрецизійною ріжучою головкою одноразового використання.

Нова модель лінійного електродерматому (виконання 01, мал. 2) дозволяє проводити забір трансплантатів шкіри з рівними краями, шириною 120 мм. Такі трансплантати використовують для пластики дефектів великих розмірів при проведенні пластич-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

них операцій в косметично і функціонально важливих ділянках (пластика дефекту після видалення рубців, пухлин).



Мал. 2. Лінійний електродерматом (виконання 01).

Вперше на світовому ринку медичної техніки запропонована модель дискового електродерматому (виконання 02, мал. 3), який оснащений локальною динамічною системою приводу та комплектується ножами одноразового використання. Інструмент ефективний при проведенні некретомії на етапах раннього хірургічного лікування обпечених. Виріб медичного призначення відповідає сучасним стандартам стерилізації і має низку переваг над іншими аналогами.



Мал. 3. Дисковий електродерматом (виконання 02).

Технологія одноразового використання ріжучої головки дерматому (виконання 00) та модифікованих ножів (виконання 01, 02) дозволила повністю виключити необхідність здійснення стерилізації важливих робочих елементів дерматому після кожного опе-

ративного взяття донорської шкіри з метою превентивної профілактики зараження ВІЛ від хворих на СНІД, вірусами гепатиту В і С, а також інших небезпечних інфекційних захворювань. Крім того, запропонована технологія значно знижує ризик інфікування пацієнтів у результаті можливих порушень режиму передстерилізаційної обробки інструментів та їх наступної стерилізації.

Застосування високотехнологічної серії вітчизняних електродерматомів у хірургічних стаціонарах та опікових відділеннях України при хірургічному лікуванні 7825 хворих з опіками дозволило знизити рівень ускладнень в 2,6 разу, скоротити кількість хірургічних втручань на 1 хворого в 1,4 разу та середні терміни лікування в 2,7 разу.

Економічна ефективність впровадження інноваційного обладнання полягає у зменшенні тривалості перебування хворих у стаціонарі у 2,7 разу та прямих витрат на лікування у 2,4 разу, зниженні коефіцієнта витрати-користь (CUR) у 3,6 разу.

Висновки

1. Запропоновані модифіковані моделі дискового та лінійного електродерматомів забезпечують високий рівень епідеміологічної безпеки для медичного персоналу та хворих. Застосування ріжучої головки одноразового використання повністю виключає ризик нозокоміального інфікування.

2. Високотехнологічні електродерматоми вітчизняного виробництва успішно пройшли доклінічну та клінічну апробацію і знайшли широке застосування в опікових відділеннях, травматологічних та хірургічних стаціонарах України.

3. Клінічне застосування інноваційного високотехнологічного обладнання для трансплантації шкіри значно скорочує терміни стаціонарного лікування обпечених хворих і забезпечує здешевлення матеріальних витрат.

Література

1. Козинец Г.П. Ожоговая болезнь: современные методы лечения / Г.П. Козинец, О.Н. Коваленко, Н.Е. Повстаной // Журнал практичного лікаря. – 2004. – № 1. – С. 19-23.
2. Козинец Г.П. Опікова хвороба / Г.П. Козинец, О.Н. Коваленко, С.В. Слесаренко // Мистецтво лікування. – 2006. – № 12. – С. 9-15.
3. Григоренко А.П. Метаболические нарушения и их коррекция у больных с тяжелой ожоговой травмой / А.П. Григоренко, М.Н. Козий, С.Ю. Куприн // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – № 4. – С. 51-53.
4. Грязин О.Е. Оптимізація раннього хірургічного лікування опікових ран шляхом подолання дефіциту донорських ресурсів шкіряного покриву у важко обпечених: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Е. Грязин; Харківський державний медичний університет. – Харків, 2007. – 20 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

5. Субтотальная дерматомная некрэктомия в хирургическом лечении глубоких ожоговых ран / [А.С. Ковалев, И.Б. Лойч, В.А. Мензул и др.] // Современные технологии лечения раненых в локальных конфликтах: материалы науч.-практ. конф. ГВКГ ВВ МВД России. – Балашиха, 2009. – С. 72-75.
6. Коваленко О.М. Вплив раннього хірургічного лікування на перебіг і наслідки опікової хвороби у дорослих: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.М. Коваленко; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – Київ, 2002. – 28 с.
7. Возможности восстановления утраченного кожного покрова при дермальных опіках / В.І. Нагайчук, Т.В. Бігуняк, Н.В. Гуда, Н.О. Старикова // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 2. – С. 63-66.
8. Нагайчук В.І. Патогенетичне обґрунтування раннього хірургічного лікування опечених / В.І. Нагайчук // Вісник Вінницького державного медичного університету ім. М.І. Пирогова. – 2003. – № 2. – С. 724-726.
9. Дмитриев Д.Г. Применение различных видов кожной пластики при ожогах IV степени / Д.Г. Дмитриев, М.В. Ручин // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – № 4. – С. 90-92.
10. Оценка эффективности методов подготовки ожоговых ран к аутодермопластике / [А.С. Ковалев, А.Е. Войновский, В.А. Мензул и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2009. – № 3. – С. 12-18.
11. Коптюх В.В. Дерматом з осцилюючим різучим елементом / В.В. Коптюх // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 3. – С. 102-104.
12. Коптюх В.В. Дерматом валиковий / В.В. Коптюх, М.П. Перепелиця // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 2. – С. 87-88.
13. Патент UA32875, МПК А61В 17/322. Дерматом / Ковальчук А.О. (UA). – № 2007 12519 ; заявл. 12.11.07; опубл. 10.06.08, Бюл. № 11.
14. Ковальчук А.О. Дерматом одноразового використання / А.О. Ковальчук, М.П. Любунь // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 2. – С. 99-101.
15. Патент UA29331, МПК А61В 17/00. Блок електроприводу дерматома / А.О. Ковальчук, М.П. Пекальчук (UA). – № 2007 10121; заявл. 10.09.07; опубл. 10.01.08, Бюл. № 1.
16. Патент UA 35896, МПК: А61В 17/322. Дерматом / А.О. Ковальчук, В.М. Пекальчук (UA). – №2008 05363; заявл. 24.04.08; опубл. 10.10.08, Бюл. № 19.
17. Ковальчук А.О. Електродерматом з автономною динамічною системою приводу / А.О. Ковальчук, О.Я. Бадюк // Матер. міжнар. конгресу студентів та молодих вчених, 13-15 квітня 2010 р. – Тернопіль, 2010. – С. 48.

WAYS OF INCREASE OF EPIDEMIOLOGY STRENGTH SECURITY ON THE STAGE OF RECEIPT OF DONOR SKIN SUBSTRATE FOR PATIENTS WITH BURNS

A.O. Kovalchuk

On the base of separation of ambustial trauma of the Ternopil municipal clinical communal hospital of first-aid patients have the worked out series of hi-tech equipment for transplantation of donor skin with deep burns. Innovative of tools answer the modern requirements of sterilization of provide high epidemiology stretch security during realization of autodermplastic wounds in burn. The offered model row of electrodermatoms found deployment in surgical permanent establishment and ambustial separations of Ukraine.

Key words: burns, electrodermatom, autodermplastic, epidemiology safety.

Отримано 18.11.2013 р.

С.А. Колодій

ДЕТЕКЦІЯ ЗБУДНИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ ПРИСКОРЕНИМ МЕТОДОМ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Наведені результати виявлення мікобактерій туберкульозу з використанням бактеріоскопії за Ціль-Нільсеном, культурального дослідження на яєчних середовищах і прискореного методу (використання середовища Влакон).

Доведено, що використання запропонованого поживного середовища має такі переваги: підвищується чутливість і результативність діагностики, диференціація культур різних видів мікобактерій за допомогою реакції аглютинації на склі з наступним фарбуванням і мікроскопією, скорочується тривалість діагностики туберкульозу.

Ключові слова: туберкульоз, мікобактерії, методи виявлення, поживні середовища.

На початку XXI століття у зв'язку зі зміною умов та способу життя людей, розвитком медико-санітарної допомоги виросли темпи еволюції мікроорганізмів і спричинених ними у людей захворювань. Не став винятком збудник туберкульозу. Властивості збудника постійно змінюються під впливом різноманітних несприятливих чинників, тому існує гостра потреба в поліпшенні методів діагностики, профілактики та лікування туберкульозу. Безконтрольне вживання хіміо-терапевтичних препаратів привело до селекції і поширення антибіотикостійких варіантів з множинною лікарською стійкістю.

Туберкульоз, на жаль, залишається глобальною небезпекою. Ця недуга займає перше місце в структурі смертності від інфекційних хвороб. З 1995 р. епідемія цього захворювання була зареєстрована в Україні [1]. У нашій країні туберкульоз багатьма авторами вважається не тільки медичною, але і соціальною проблемою, і становить національну небезпеку. Ця недуга руйнує суспільний устрій країни, охоплюючи найбільш та найуразливіші прошарки населення [2].

Вдосконалення методів діагностики і лікування хворих на туберкульоз залежить від подальшого розвитку бактеріологічних методів дослідження. Виявлення мікобактерій туберкульозу має вирішальне зна-

чення при бактерійному підтвердженні діагнозу туберкульозу [3, 4].

Велике значення надається виявленню не лише типових, але і змінених форм мікобактерій, розкриттю біологічних властивостей збудника і особливостей його взаємовідношення з макроорганізмом [4, 5].

Отже, використання сучасних методів у вивченні біології мікобактерій туберкульозу, їх застосування у поєднанні рутинних та найновіших експрес-методів допоможе покращити мікробіологічну діагностику туберкульозу.

З метою покращення діагностики туберкульозу розроблено поживне середовище зі стимулятором росту для прискореного виявлення збудників туберкульозу під назвою Влакон.

Матеріали і методи

Для визначення ефективності середовища використовували культури мікобактерій: *M. tuberculosis H37 Rv* (колекція РІСК ім. Л.А. Тарасевича), *M. bovis* 8, *M. bovis BCG*, *M. avium* 2282 (колекція ВГНКИ), які висівали з ліофілізованого стану спочатку на середовище Левенштейна-Йенсена, потім – на середовище Павловського. Отримані культури на середовищі Павловського знімали в кількості 1 мг за загальноприйнятою методикою і додавали їх в 1 мл стимулятора росту мікобактерій, а отриману суспензію гомогенізували електромагнітною мішалкою протягом 15 хв. У подальшому з робочої суспензії готували розведення в стимуляторі росту (1:10) і термостатували при температурі 37 °С 48 год. Для визначення ростових якостей контрольних середовищ МПБ, МПА використовували *S. epidermidis* (1225).

Поживне середовище Влакон зі стимулятором росту використовували для прискореного виявлення збудника туберкульозу. Середовище розфасовано по 100,0; 250,0; 500,0 г. Стимулятор росту розлито по 5,0; 100,0; 200,0 мл. Середовище Влакон зберігали у герметично закритій упаковці з відносною вологістю не більше 60,0 % при температурі від 5 до 25 °С. Термін придатності середовища Влакон 18-24 місяці.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Середовище Влакон використовували для прискореного виявлення мікобактерій туберкульозу: стимулятор – для прискорення росту, живильне середовище – для культивування мікобактерій. Стимулятор росту – стерильна, прозора, безбарвна рідина, що містить мікро- та макроеlementи.

Поживне середовище – дрібнодисперсний, гігроскопічний порошок кремового кольору. Для приготування середовища Влакон готували наважку у кількості, зазначеній на етикетці, розмішували в 1,0 л стерильної дистильованої води, кип'ятили 2-3 хв до повного розплавлення агару, фільтрували через ватно-марлевий фільтр, розливали у відповідний посуд, стерилізували при $(121,0 \pm 1,0)$ °C протягом 15 хв шляхом автоклавування.

Готове середовище жовтого забарвлення з pH $7,2 \pm 0,2$, використовували протягом одного місяця за умови зберігання його при $(6,0 \pm 2,0)$ °C. Перед посівом живильне середовище розплавляли на водяній бані, розливали в асептичних умовах у стерильні чашки Петрі шаром 6-8 мм (доза 18-20 мл).

До 5,0 мл стимулятора росту додавали в асептичних умовах за допомогою стерильного шприця 1,0-1,5 мл підготовленого інфікованого матеріалу. Відбір і підготовку матеріалу здійснювали за загальноприйнятою методикою бактеріологічних досліджень згідно Наказу МОЗ України № 45-2002 та чинної методичної рекомендації МОЗ [2]. Стимулятор росту забезпечував виділення мікобактерій з крові без її попередньої обробки. Отриману суспензію інкубували у термостаті при температурі $(37,0 \pm 1,0)$ °C протягом 24-48 год і висівали на поживне середовище.

В чашку Петрі зі свіжорозплавленим живильним середовищем вносили 1,5 мл суспензії (інфікований матеріал у стимуляторі росту), рівномірно розподіляючи її по всій поверхні. Чашки Петрі не перевертали, герметизували прозорою липкою стрічкою та інкубували при $(37,0 \pm 1,0)$ °C протягом 10 діб. Посіви вивчали щоденно. Візуально виявляли характерний ріст мікобактерій через 48-72 години.

З отриманих культур готували мазки і фарбували їх за методом Ціль-Нільсена. Для визначення видової належності збудників туберкульозу, вирощених на середовищі Влакон, використовували метод зараження гвінейських свинок і кроликів. Для контролю зараження тварин застосовували культури *M. tuberculosis H37 Rv*, *M. bovis* 8, які вирощували на середовищі Влакон, а також на середовищі Павловського (контроль).

Через 71 добу після зараження проводили забій і патологоанатомічний розтин тварин. У тварин із серця відбирали проби крові в стерильні пробірки з гепарином, додавали рівний обсяг стимулятора росту й по-

міщали в термостат при 37-38 °C на 24 години. Потім висівали на живильні середовища Влакон, МПА і МПБ. З культури, що виросла на середовищі Влакон, готували мазки й фарбували їх за Ціль-Нільсеном. Для подальшого дослідження від морських свинок відбирали пахові лімфовузли, печінку, селезінку й легені, а від кролів – лише печінку, селезінку та легені. Потім проводили обробку патологічного матеріалу за А. Алікаєвою і посів суспензії кожного органа на живильні середовища Левенштейна-Йенсена, МПА, МПБ. Також суспензію кожного органа обробляли стимулятором росту, після чого висівали на середовище Влакон, як указано вище. Облік росту культур на середовищах проводили щодня протягом перших 5 діб, а далі регулярно з інтервалом 5 діб до закінчення терміну інкубації. З отриманих культур готували мазки і фарбували їх за методом Ціль-Нільсена.

Для диференціації культур різних видів мікобактерій, що виросли на середовищі Влакон, ми апробували методику реакції аглютинації (РА) на склі з наступним фарбуванням і мікроскопуванням, запропоновану А. Лисенко [5]. Як антиген використовували культури мікобактерій із середовища Влакон, сироватки – антисироватки до *M. bovis* Vallee до антигенів атипичних мікобактерій, а також негативну сироватку крові великої рогатої худоби. Результат реакції враховували протягом 4 хв, після чого скло фарбували за Ціль-Нільсеном, але без дофарбовування метиленовим синім, і мікроскопували.

Результати досліджень та їх обговорення

Вивчення ростових якостей запропонованого середовища проводили в порівнянні з яєчним середовищем Левенштейна-Йенсена, МПА, МПБ (контроль) (табл. 1).

З результатів досліджень видно, що на середовищі Влакон ріст культур референтних штамів *M. tuberculosis H37Rv*, *M. bovis* 8, *M. avium* 2282, *M. bovis* BCG спостерігали на 2-4-у добу у вигляді круглих напівпрозорих колоній сіро-білих кольорів, іноді з жовтуватим відтінком, що зливалися на 5-6-у добу. При зворотному пересіванні із середовища Влакон на середовище Левенштейна-Йенсена без малахітового зеленого було отримано ріст культур усіх штамів з характерною для них морфологією.

При мікроскопії мазків, приготованих з культур *M. tuberculosis H37Rv*, *M. bovis* 8, *M. bovis* BCG, *M. avium* 2282, які виросли на досліджуваному середовищі протягом 2-4 діб й пофарбованих за Ціль-Нільсеном, спостерігали коки, овоїди, прямі й вигнуті палички різної величини, груше-, амебоподібні форми з порожнім центром і зернистістю – рожевого або червоно-фіолетового кольору. У мазках цих культур

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

1,5-місячного росту на середовищі Влакон виявляли червоного кольору клітини розсипу коків, дипло-, тетракоки, овоїди, велику кількість паличок різної величини із зернистістю. Таким чином, при тривалому культивуванні мікобактерій на даному середовищі підтверджена їх здатність трансформуватися в класичні форми збудника.

У морських свинок, заражених культурами *M. tuberculosis H37Rv*, *M. bovis* 8 11-добового росту на середовищі Влакон і культурами тих же штамів, вирощених на загальноприйнятих живильних середовищах і інактивованих через 71 добу, виявлені патологоанатомічні зміни, характерні для туберкульозу.

Таблиця 1

Результати досліджень росту тест-штамів мікобактерій на контрольних і дослідному середовищах ($M \pm m$)

Вид бактерій	К-ть проб на одне середовище	Результати росту культур на поживних середовищах							
		МПБ		МПА		середовище Левенштейна-Йенсена		середовище Влакон (дослідне)	
		факт.	%	факт.	%	факт.	%	факт.	%
<i>M. tuberculosis</i> H37 Rv	10	немає росту	-	немає росту	-	$\frac{42.0 \pm 0.4}{10}$	100	$\frac{3.0 \pm 0.58^*}{10}$	100
<i>M. bovis</i> 8	20	немає росту	-	немає росту	-	$\frac{40.0 \pm 0.93}{20}$	100	$\frac{4.0 \pm 0.88^*}{20}$	100
<i>M. avium</i> 2282	10	немає росту	-	немає росту	-	$\frac{41.0 \pm 0.49}{10}$	100	$\frac{2.0 \pm 0.58^*}{10}$	100
<i>M. bovis</i> BCG	12	немає росту	-	немає росту	100	$\frac{35.0 \pm 0.9}{12}$	100	$\frac{2.0 \pm 0.56^*}{12}$	100
<i>S. epidermidis</i> (1225)	10	$\frac{1.0 \pm 0.49}{10}$	100	$\frac{1.0 \pm 0.53}{10}$	100	немає росту	-	немає росту	-

Примітки: * – $p < 0,001$ порівняно з показниками середовища Левенштейна-Йенсена (контроль). Чисельник – кількість діб, коли отримали ріст на посівах; знаменник – кількість проб.

Мікроскопія мазків-гомогенатів показала в препаратах клітини рожево-червоного кольору, коки дрібні, великі з порожнім центром; палички короткі й довгі із зернами по полюсах, прямі й вигнуті та палички рубіно-червоного кольору. При посіві гомогенатів від гвінейських свинок і кролів на середовище Влакон спостерігали ріст на 2-4-у добу у вигляді дрібних круглих напівпрозорих колоній сіро-білих кольорів, іноді з жовтуватим відтінком, що зливалися до 5-6 діб у газон.

При мікроскопії мазків культур 6-15 добового росту, що виростили з патматеріалу на даному середовищі, спостерігали червоні дрібні й великі коки, диплококи, овоїди з порожнім центром, фуксинофільні дрібні прямі й вигнуті палички. При посіві крові з дослідних лабораторних тварин на досліджуване середовище спостерігали на 2-4 добу ріст культур із всіх зразків у вигляді дрібних круглих колоній біло-сірого кольору, що злилися в газон. При мікроскопії мазків, приготовлених з культур, що виростили на середовищі Влакон протягом 5 діб, спостерігали клітини рожево-червоного кольору: товсті вигнуті палички, прямі тонкі палички із зернистістю й інші форми. Встановлено, що культури мікобактерій людського й бичачого

типів із середовища Влакон чітко аглютинувались антисироваткою до *M. bovis* і не аглютинувались негативною сироваткою крові ВРХ. Демонстративність РА на склі підвищувалася при фарбуванні за Ціль-Нільсеном, але без дофарбовування метиленовим синім і наступному мікроскопуванні.

Таким чином, середовище Влакон призначене для прискореного виявлення мікобактерій туберкульозу: стимулятор для прискорення росту, живильне середовище для культивування мікобактерій. Сукупність усіх складових середовища Влакон, які об'єднані єдиним творчим задумом, дозволяє одержати технічний результат, а саме скоротити тривалість бактеріологічного дослідження, підвищити чутливість методу.

За рахунок нових ознак у способі виділення збудника туберкульозу: попередньої обробки підготовленого патматеріалу стимулятором та нового складу живильного середовища для виділення збудника туберкульозу створюється синергійний ефект, який обумовлює скорочення тривалості інкубування матеріалу з одночасним підвищенням чутливості методу, і як результат – значне скорочення тривалості бактеріологічних досліджень.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Стимулятор росту активізує натрій-калієві насоси і деякі ферменти мікобактерій, що стимулює адаптивні структури і сприяє швидкому проростанню у вигляді поліморфних клітин, що мають загальні антигени з бацилярними формами збудника туберкульозу та ідентичні ділянки ДНК. Слід визнати, що відомі ультрадрібні, кокоподібні, не кислотостійкі та інші форми – не лише результат реакції збудника до факторів імунної системи чи дії хіміотерапевтичних препаратів, але і закономірні етапи, в яких класична бацила Коха є лише одною з стадій життєвого циклу збудника туберкульозу.

Висновки

1. Середовище Влакон із стимулятором росту дозволяє на 2-4-у добу виявити ріст збудника туберкульозу людського, бичачого типів як референтних штамів, так і з досліджуваного матеріалу, крові тварин, заражених збудником туберкульозу.

2. Морфологія клітин у культурах збудника туберкульозу людського, бичачого й пташиного типів, вирощених на середовищі Влакон і Левенштейна-Йенсена, не має відмінності.

3. Для диференціації різних типів мікобактерій, що вирости на середовищі Влакон, доцільно в подальшому використовувати реакцію аглютинації на склі з наступним фарбуванням і мікроскопуванням, що дозволяє диференціювати людський і бичачий типи.

Література

1. Визначення ефективності середовища Влакон для діагностики туберкульозу / [В.В. Власенко, Г.К. Палій, І.Г. Власенко та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 18. – С. 8-12.

2. Патоморфологические реакции, вызванные артроспорами микобактерий туберкулеза / [В.В. Власенко, И.Г. Власенко, С.П. Василенко и др.] // Вісник морфології. – 2006. – № 12 (1). – С. 46-48.

3. Баранов Б.Б. Применение методов молекулярной биологии для исследования микобактерий туберкулеза / Б.Б. Баранов, А.О. Марьяндышев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 4. – С. 3-7.

4. Мікробіологічне обґрунтування методу прискореного виявлення збудника туберкульозу / [Ю.Л. Волянський, І.Г. Власенко, С.А. Колодій та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 91-95.

5. Изучение термической устойчивости микобактерий туберкулеза / [А.П. Лысенко, А.П. Лемиш, В.В. Власенко и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 2. – С. 42-45.

DETECTION OF TUBERCULOSIS AGENT BY SPEED-UP METHOD

S.A. Kolodiy

SUMMARY. Results of comparative analysis of detection of mycobacteria of tuberculosis using bacterioscopy by Cil-Nilson, cultural examination on Lovenshtein-lensen eggs-environs and expeditious method (VLACON environ). It was estimated better results of VLACON environ using: decreasing the time of analysis, increasing effectiveness comparatively with Lovenshtein-lensen environ, decreasing the period of extralungs forms of tuberculosis verification, increasing sensitivity and decreasing period of bacteriology diagnostics in oligo – and abacillus tuberculosis patients.

Key words: tuberculosis, mycobacteria, methods of detection.

Отримано 17.06.2013 р.

О.С. Шальмін, О.М. Разнатовська

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ СПЕЦИФІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Запорізький державний медичний університет

Стан імунітету оцінювали на початку лікування у 60 хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень. Дослідження рівнів цитокінів IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 та TNF- α у сироватці крові проведено методом твердофазного імуноферментного аналізу. У всіх хворих встановили прогресування активності специфічного процесу з переважанням гуморального імунітету. Комплексно, за даними лейкоцитарної формули і гематологічних індексів, можна оцінити стан імунної реактивності організму і перевагу ланки імунної системи.

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз легень, імунітет.

На сьогодні добре вивчені особливості системного імунітету у хворих на туберкульоз легень [1, 2]. Проте, питання регуляції цитокінів Т-лімфоцитами периферичної крові у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень (ХРТБ) висвітлені недостатньо. Вивчення цитокінового профілю у хворих на ХРТБ може бути діагностичним критерієм тяжкості перебігу та прогресування специфічного процесу у даній категорії хворих. За даними літератури [3, 4], використання гематологічних інтегральних індексів (ГІ) дозволяє на самих ранніх стадіях розвитку захворювання оцінити різні ланки імунної системи. Про стан регуляторних і імунних функцій організму важливу інформацію дає лейкоцитарна формула, яку необхідно інтерпретувати як імунограму.

Мета роботи – провести оцінку стану імунної системи у хворих на ХРТБ залежно від типу специфічного процесу за показниками цитокінів, лейкоцитарної формули та ГІ; оцінити кореляційні взаємозв'язки показників цитокінового профілю з показниками лейкоцитарної формули та ГІ.

Пацієнти і методи

Оцінку стану імунітету проводили на початку лікування у 60 хворих на ХРТБ. За типами специфічного

процесу: вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) – у 24 (40,0 %), рецидиви (РТБ) – у 18 (30,0 %) та хронічний процес (ХТБ) – у 18 (30,0 %). Деструктивний процес у легенях та бактеріовиділення діагностовано у всіх хворих (100,0 %). Середній вік склав $(42,6 \pm 1,6)$ років. Чоловіків було 47 (78,3 %), жінок 13 (21,7 %). Дослідження рівнів інтерлейкінів IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 та TNF- α у сироватці крові проведено методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою наборів «Ani Biotech Oy, Orgenium Laboratories Busines Unit» (Finland), пкг/мл. Визначали ГІ [4]: індекс зрушення лейкоцитів крові (ІЗЛК), індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів (ІСЛЕ), індекс імунореактивності (ІІР) по Д.О. Иванову (2002). Результати дослідження оброблені з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5). Статистично достовірні відмінності визначали при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі цитокінів (табл. 1) встановлено, що незалежно від типу специфічного процесу визначалось зростання всіх показників цитокінів, вказуючи на переважання гуморальної ланки імунітету. При цьому найбільш глибокі порушення гуморальної ланки зафіксовано у хворих з ВДТБ та РТБ з найвищими показниками TNF- α , IL-6 та IL-10, вказуючи не лише на переважання гуморального імунітету, але і на прогресування активності специфічного процесу. Прогресивне зниження TNF- α при ХТБ вказувало на утворення фокального некрозу та поширення інтерстиціального фіброзу.

Аналіз лейкоцитарної формули крові дозволив встановити у всіх хворих зниження рівня еозинофілів. За даними літератури [5], еозинофілія у хворих на

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

туберкульоз може бути наслідком домінування цитокінів гуморальної імунної відповіді. При цьому визначалась тенденція до зниження рівня еозинофілів від ВДТБ до ХТБ. Кількість паличкоядерних лейкоцитів була підвищеною при всіх типах. При ВДТБ та

РТБ визначалось вірогідне ($P < 0,05$) зростання моноцитів та зниження лімфоцитів. При ХТБ – вірогідне зростання лімфоцитів відносно ВДТБ ($P < 0,005$) та РТБ ($P < 0,04$).

Таблиця 1

Цитокіновий профіль у хворих на ХРТБ залежно від типу специфічного процесу ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи, n=30	Тип специфічного процесу		
		ВДТБ, n=24	РТБ, n=18	ХТБ, n=18
TNF- α	1,19 $\pm$ 0,12	*62,09 $\pm$ 27,52	*63,47 $\pm$ 27,88	*23,29 $\pm$ 8,04
IL-6	1,32 $\pm$ 0,08	37,33 $\pm$ 27,31	*31,69 $\pm$ 11,31	*15,78 $\pm$ 5,03
IL-4	0,87 $\pm$ 0,08	3,08 $\pm$ 1,81	1,35 $\pm$ 0,39	1,08 $\pm$ 0,26
IL-2	1,59 $\pm$ 0,15	*4,38 $\pm$ 1,44	2,61 $\pm$ 0,61	*5,04 $\pm$ 1,99
IL-10	0,80 $\pm$ 0,06	7,10 $\pm$ 5,16	*5,14 $\pm$ 1,88	*3,81 $\pm$ 1,78

Примітка: * перед значенням – вірогідна відмінність відносно здорових.

При аналізі ГІ у хворих на ХРТБ залежно від типу специфічного процесу (табл. 2) встановлено, що при ВДТБ визначалось вірогідне зростання ІЗЛК та ІСНЛ на тлі вірогідного зниження ІЛГ, ІСЛМ, ІСЛЕ та ІІР. При РТБ встановлено вірогідне зростання ІЗЛК, ІСНЛ

та ІСНМ на тлі вірогідного зниження ІЛГ та ІІР. При ХТБ встановлено вірогідне зростання ІЗЛК, ІСНМ, ІСЛМ та ІСЛЕ на тлі вірогідного зниження ІЛГ та ІІР. Найбільш глибокі зміни досліджуваних ГІ спостерігались у хворих на ВДТБ.

Таблиця 2

Інтегральні ГІ імунологічної толерантності організму у хворих на ХРТБ залежно від типу специфічного процесу ($M \pm m$)

Інтегральні ГІ	Здорові особи, n=30	Тип специфічного процесу		
		ВДТБ, n=24	РТБ, n=18	ХТБ, n=18
ІЗЛК	1,96 $\pm$ 0,03	*7,91 $\pm$ 1,50	*5,90 $\pm$ 1,30	*4,00 $\pm$ 0,80*
ІСНЛ	2,47 $\pm$ 0,02	*4,19 $\pm$ 0,50	*3,56 $\pm$ 0,50	2,55 $\pm$ 0,30*
ІЛГ	4,56 $\pm$ 0,02	*0,97 $\pm$ 0,10	*1,13 $\pm$ 0,10	*1,00 $\pm$ 0,10*
ІСНМ	11,83 $\pm$ 0,03	13,29 $\pm$ 2,20	15,73 $\pm$ 2,70	15,44 $\pm$ 2,50
ІСЛМ	5,34 $\pm$ 0,02	*2,38 $\pm$ 0,50	5,19 $\pm$ 0,90*	6,77 $\pm$ 1,04*
ІСЛЕ	8,73 $\pm$ 0,03	*5,66 $\pm$ 1,80	8,11 $\pm$ 2,10	*15,27 $\pm$ 2,90*
ІІР	13,10 $\pm$ 0,20	*3,63 $\pm$ 0,60	*6,10 $\pm$ 1,10*	*8,56 $\pm$ 1,70*

Примітки: * перед значенням – вірогідна відмінність по відношенню до здорових, * після значення – вірогідна відмінність по відношенню до ВДТБ, * – вірогідна відмінність між РТБ і ХТБ.

Проведено кореляційний аналіз між показниками лейкоцитарної формули, цитокінами та ГІ залежно від типу специфічного процесу. Встановлено, що при ВДТБ визначалось: переважання гранулоцитів і підвищена активність запального процесу (підвищення відсотків паличкоядерних, сегментоядерних лейкоцитів та ІЗЛК), напруга неспецифічної ланки імунітету (підвищення ІСНЛ, зниження ІЛГ), розвиток автоімунних порушень (зниження ІЛГ), посилення макрофагальної системи (підвищення ІСНМ), перевага ефektorної ланки імунітету (зниження ІСЛМ) та напруження функціонального стану імунної системи зі зміщенням балансу у бік монокінів (зниження ІІР).

При РТБТ відзначалося: перевага гранулоцитів (підвищення ІЗЛК), напруга неспецифічної ланки імунітету та включення специфічного (підвищення ІСНЛ), розвиток автоімунних порушень (зниження ІЛГ), перевага мікрофагальної системи і напруга ефektorної клітинної ланки імунітету (підвищення ІСНМ, ІСНЛ та ІСЛМ), перевага гіперчутливості уповільненого типу імунітету (підвищення ІСЛЕ за рахунок зростання лімфоцитів), напруження функціонального стану імунної системи зі зміщенням балансу у бік лімфокінів (зниження ІІР).

При ХТБ відзначалося: перевага в крові гранулоцитів та помірно підвищена активність запального

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

процесу (підвищення ІЗЛК), напруга неспецифічної ланки імунітету та зростання специфічного захисту (підвищення ІСНЛ), порушення функціонального стану імунної системи зі зміщенням балансу у бік лімфокінів (зниженням ІІР), розвиток аутоімунізації (зниження ІЛГ, підвищення кількості ІЛ-2 і лімфоцитів), перевага мікрофагальної системи (підвищення ІСНМ), напруга клітинної ланки імунітету (підвищення ІСНМ та ІСЛМ), перевага гіперчутливості вповільненого типу (зростання ІСЛЕ).

Висновок

Комплексно за даними лейкоцитарної формули і ГІ, не вдаючись до дослідження цитокінового профілю, можна оцінити стан імунологічної реактивності організму і перевагу ланки імунної системи. Так, при зниженні відсотка еозинофілів, моноцитів і підвищенні відсотка сегменто- і паличкоядерних лейкоцитів відзначається підвищення ІСНЛ, ІСЛМ, ІСНМ, ІСЛЕ і зниження ІЛГ, у зв'язку з чим можна припустити, що у хворого відзначається пригнічення клітинної ланки імунітету і активація гуморальної.

Література

1. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинко-патогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких / [О.В. Воронкова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий и др.] // Бюлл. сибирской медицины. – 2010. – № 4. – С. 42-50.
2. Гергер В.Я. Иммунология туберкулеза / В.Я. Гергер // Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. – М., 2000. – С. 18-21.

3. Бережная Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса / Н.М. Бережная // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 18-23.

4. Мустафина, Ж.Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией / Ж.Г. Мустафина, Ю.С. Крамаренко, В.Ю. Кобцева // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 5. – С. 47-48.

5. Показатели клеточного и гуморального иммунного ответа при туберкулезе легких, сопровождающемся эозинофилией / [Ю.В. Колобовникова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий и др.] // Бюлл. сибирской медицины. – 2012. – № 1. – С. 39-45.

METHODS OF DIAGNOSIS OF THE IMMUNE SYSTEM STATE IN PATIENTS WITH CHEMORESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE SPECIFIC PROCESS

O.S. Shalmin, O.M. Raznatovska

SUMMARY. The estimate of the state of immunity was conducted at the beginning of treatment in 60 patients with chemoresistant pulmonary tuberculosis. The research of the levels of cytokines IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 and TNF- α conducted in the serum. The progression of a specific process with a prevalence of the humoral immunity. Complex out due to data of blood count and haematological indices you can evaluate the condition of immunological reactivity and the prevalence of the immune system link.

Key words: chemoresistance tuberculosis, immunity.

Отримано 30.05.2013 р.

© Матвеева С.Л., 2013
УДК 616.71/.72-002.5-085.357.441

С.Л. Матвеева

ВМІСТ СЕЛЕНУ, ТИРЕОЇДНИЙ СТАТУС І ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Харківський національний медичний університет

60 хворим на вперше діагностований туберкульоз легень проведено ультразвукове дослідження ехоструктури щитоподібної залози, а також визначено

рівні вмісту селену, вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофіза, антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази в системному кровоплині пара-

лельно з визначенням рівнів вмісту фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерферону (ІФН)- γ , інтерлейкінів (ІЛ)-2; -6; -4. Більш ніж у половини хворих на туберкульоз виявлено зміни ехоструктури щитоподібної залози. При туберкульозі у поєднанні з тиреопатіями відзначено значне зниження рівня тироксину та підвищення рівня тиреотропного гормону гіпофіза. Продемонстровано збільшення рівнів вмісту прозапальних цитокінів: ФНП- α та ІЛ-6 і зниження рівня протизапального ІЛ-4 у хворих на туберкульоз. Встановлено позитивну кореляцію між рівнями тироксину та ІЛ-6. У хворих на туберкульоз легень з тиреопатіями вміст селену знижено в 1,5 разу порівняно з хворими на туберкульоз без тиреопатій. Великий відсоток виявлених тиреопатій обґрунтовує необхідність скринінгу функціонального стану щитоподібної залози у хворих на туберкульоз для виявлення його прихованих порушень та їх корекції, можливо, за допомогою препаратів селену.

Ключові слова: туберкульоз легень, щитоподібна залоза, цитокіни, селен.

Згідно із сучасними уявленнями, туберкульоз належить до інтерлейкінзалежних імунодефіцитів, що супроводжуються вираженими змінами в цитокіновій системі макроорганізму [1, 2]. Роль гормонів щитоподібної залози у формуванні клітинного імунітету добре відома. Клітини моноцитарно-макрофагальної системи активуються у щитоподібній залозі (ЩЗ) прямими й опосередкованими шляхами [3-5]. Одним з вирішальних чинників нормального функціонування щитоподібної залози є її достатнє постачання селеном [6]. Селен необхідний для активації і метаболізму тиреоїдних гормонів, елімінації ендогенних та екзогенних гідропероксидаз [7, 8]. Джерелом поповнення організму селеном є продукти харчування. Проте ґрунт і вода в Україні за останні 100-200 років відрізняються низьким вмістом селену.

Мета дослідження: вивчення впливу селенодефіциту на тиреоїдний статус та стан імунітету у хворих на туберкульоз легень. У зв'язку з цим, завданням дослідження було вивчення у пацієнтів на вперше діагностований туберкульоз рівнів селену в сироватці крові; вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофіза та антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази, а також фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), інтерферону-гамма (ІФН- γ), інтерлейкінів: ІЛ-2; ІЛ-6; ІЛ-4.

Пацієнти і методи

У дослідження включено 60 хворих з вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) легень, які лікува-

лися в стаціонарі Харківського протитуберкульозного диспансеру № 1 у 2010-2013 рр. Перед початком лікування хворим проведено ультразвукове дослідження ехоструктури щитоподібної залози за допомогою діагностичного ультразвукового апарату SSF-240A, виробництва «Toshiba Medical Systems». У 51,16 % пацієнтів встановлено наявність тиреопатій у вигляді гіпоплазії чи гіперплазії щитоподібної залози і/або її дифузної патології. На підставі скринінгу хворих їх розподілили на дві групи: перша – ВДТБ без патології щитоподібної залози; друга – ВДТБ з патологією щитоподібної залози. У всіх хворих також визначали рівень вмісту селену в крові у лабораторії «Синево» (Німеччина) на аналізаторі «Perkin Elmer Zeeman AAS 4110» з використанням реагентів *Fa.Th. Geyer: Standard Selen, Palladium(II)-nitrate, Triton X 100, Magnesium-modifier nitric acid 65 % (Suprapur)*. В усіх пацієнтів досліджено тиреоїдний статус: визначено рівні вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофіза, антитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази імуноферментним методом за допомогою наборів виробництва ЗАТ «АЛКОР БІО» (Санкт-Петербург, Росія) на спектрофотометрі «Tecan Sunrise» (Австрія). У системному кровоплинні хворих обох груп паралельно досліджено рівні цитокінів, що найактивніше беруть участь у формуванні протизапальної реакції на туберкульозну інфекцію: ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-2; ІЛ-6; ІЛ-4 імуноферментним методом за допомогою наборів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія, Новосибірськ).

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих ВДТБ із патологією об'єму і/або ехоструктури щитоподібної залози (умовно ми позначили як тиреопатію) визначали нижчі значення вільного тироксину, підвищений рівень тиреотропного гормону, а також збільшення рівня антитіл до тиреоглобуліну й особливо до тиреопероксидази. Отримані дані вказують на зміну тиреоїдного профілю у хворих з патологічною ехоструктурою щитоподібної залози. Мінімальна дисфункція щитоподібної залози, як відомо, не адаптаційний, а патологічний стан тиреоїдного обміну, що надалі призводить до прогресуючого зниження функціональної активності самої залози. Середнє значення рівня вмісту селену в загальній кількості хворих на туберкульоз знижене (70,37 мкг/л) порівняно з нормою (74,0-139,0 мкг/л). У пацієнтів на туберкульоз легень із тиреопатіями вміст цього мікроелемента значно менший (майже в 1,5 разу) і знаходиться за межами нижньої межі норми (66,2 мкг/л) порівняно з хворими без патології щитоподібної залози (94,40 мкг/л). При вивченні цитокінового профілю в обох групах хворих із ВДТБ встановлено значне підвищення рівнів ФНП- α , ІФН- γ , по-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рівняно з референтними значеннями, а також помірне зростання ІЛ-2 і ІЛ-6 і зниження рівня ІЛ-4. Рівень ФНП- α значно виріс в обох групах з ВДТБ (у 120 разів у хворих без тиреопатій і в 60 разів у хворих з тиреопатіями) порівняно зі здоровими особами. Підвищення рівня ФНП- α характерне для хворих з прогресуючим туберкульозом і є важливим чинником, що забезпечує специфічний клітинний імунітет, формування туберкульозної гранульоми, блокування мікобактерійної дисемінації [1, 2]. У хворих із ВДТБ з порушеним тиреоїдним статусом рівень ФНП- α склав $(30,77 \pm 16,77)$ пг/мл, що удвічі нижче від значення цього показника у пацієнтів з нормальним тиреоїдним статусом $(60,84 \pm 25,01)$ пг/мл. Рівень ІФН- γ залишався в межах допустимих значень у хворих обох груп. Проте, концентрація ІФН- γ у 2,5 разу була нижче у хворих з патологією щитоподібної залози $(1,22 \pm 0,81)$ пг/мл порівняно з пацієнтами, які зберігають нормальний тиреоїдний статус $(3,74 \pm 2,45)$ пг/мл. Нижчі значення рівня T_4 в групі хворих на туберкульоз з тиреоїдною патологією і те, що тироксин є потенційним індуктором ІФН- γ , передбачають взаємозв'язок продукції ІФН- γ з рівнем тироксину в пацієнтів з ВДТБ. Вміст ІЛ-2 у хворих з ВДТБ легень залишався в допустимих межах $(7,08 \pm 1,97)$ пг/мл із зменшенням цього показника у 2,5 разу в осіб з патологією щитоподібної залози $(4,88 \pm 1,05)$ пг/мл. Зниження секреції ІЛ-4 відмічали в обох групах з меншим показником цього цитокіну в осіб із незміненою щитоподібною залозою. Результати показують зміну цитокінового профілю у хворих на туберкульоз легень, що виявляється значним підвищенням рівнів прозапальних ФНП- α , ІЛ-6, а також помірним зростанням рівнів ІФН- γ і ІЛ-2 та зниженням рівня протизапального ІЛ-4. Отримані дані трактують як прояв формування імунної відповіді на туберкульозну інфекцію і носять протекторний характер. Проте у хворих з порушеною ехоструктурою щитоподібної залози відмічено значно нижчі рівні прозапальних цитокінів ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-2, ІЛ-6 порівняно із хворими з незміненою ехоструктурою залози, а рівень протизапального цитокіну ІЛ-4, навпаки, вищий у групі хворих з ВДТБ зі зміненою ехоструктурою щитоподібної залози. Вказані зміни можна пояснити нижчим вмістом T_4 в системному кровоплинні осіб з тиреопатіями. Раніше ми встановили позитивну кореляцію між вмістом T_4 і клінічною тяжкістю перебігу процесу в осіб з ВДТБ [9]. Встановлено також позитивну кореляцію між значеннями рівня ІЛ-6 і вмістом вільного T_4 в обох групах хворих з ВДТБ (відповідно сила кореляції $r=0,375$; $p<0,05$ у першій групі і $r=0,463$; $p<0,05$ в другій групі). Ці дані відповідають результатам по-

зитивної кореляції між ІЛ-6 і T_4 у гіпотиреоїдних хворих з серцевою недостатністю при проведенні замісної терапії L-тироксина [10]. ІЛ-6 є ключовим чинником у формуванні резистентності до туберкульозу. Зараження мутованих мишей з дефіцитом ІЛ-6 туберкульозом призводило до їх летальності [11]. Таким чином, у хворих на туберкульоз зростання рівня ІЛ-6 розглядають як захисну реакцію. За даними інших дослідників, рівні загального трийодотироніну, тироксину і маркерів імунного статусу в здорових людей, концентрація тиреоїдних гормонів асоціювалися з маркерами запалення, експресією ІЛ-6 активованими моноцитами і рецепторами CD+ Т-лімфоцитів [12]. Ці дані, а також наші результати, отримані при обстеженні хворих на туберкульоз, доводять факт регуляції тиреоїдними гормонами цитокінової продукції. Взаємовідношення тиреоїдного і цитокінового профілів можна представити у вигляді наступної схеми: туберкульозна інтоксикація, впливаючи на гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну систему, пригнічує продукцію тиреоїдного гормону. Разом з тим, різко збільшений у відповідь на туберкульозну інфекцію рівень цитокінів, особливо ФНП- α і ІЛ-6, спричиняють утворення антитіл (АТ) до тиреопероксидази (ТПО) і тиреоглобуліну (ТГ). Дані антитіла пошкоджують щитоподібну залозу, що призводить до подальшого ослаблення утворення тиреоїдних гормонів, зростання рівня ТТГ і компенсаторного збільшення об'єму залози (або ж її гіпоплазії). Також гормони щитоподібної залози здатні надавати модулюючий ефект, можливо через протеїнкіназу-С, на продукцію медіаторів імунітету – цитокіни.

Висновки

1. У 51,16 % усіх хворих із ВДТБ встановлено зміну тиреоїдного статусу, що виявляється зміною ехоструктури щитоподібної залози з ознаками автоімунного тиреоїдиту і симптомами субклінічного (біохімічного) гіпотиреозу.

2. Вперше діагностований туберкульоз легень супроводжується значним підвищенням рівнів ФНП- α і ІЛ-6, деяким збільшенням рівнів ІЛ-2, ІФН- γ і зниженням ІЛ-4 у системному кровотоку порівняно із здоровими особами.

3. Тиреоїдна патологія у хворих із ВДТБ поєднується з нижчими рівнями всіх цитокінів, які вивчають, у системному кровотоку порівняно з пацієнтами із ВДТБ без тиреопатій.

4. У хворих на туберкульоз легень з тиреопатіями вміст селену знижено в 1,5 разу порівняно з пацієнтами на туберкульоз без тиреопатій.

5. Отримані дані відображають тісний взаємовплив тиреоїдного і цитокінового профілів, а також їх

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

участь у формуванні запальної відповіді на туберкульозну інфекцію.

6. Встановлена закономірність обґрунтовує проведення своєчасного скринінгу тиреоїдної патології у хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень для відновлення тиреоїдного гомеостазу і цитокінового балансу.

Література

1. Петренко В.І. Роль цитокінів та застосування їх з метою імюнокорекції у хворих на туберкульоз легень / В.І. Петренко, Ю.А. Варченко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 2. – С. 78-85.
2. Черенько С.О. Визначення цитокінового профілю периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу у хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію із диференційно-діагностичною метою / С.О. Черенько, Н.О. Скороходова, О.І. Шпак // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – № 23. – С. 241.
3. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis / [A. del Rey, C.V. Mahuad, V.V. Bozza et al.] // Brain, Behavior and Immunity. – 2007. – N 21. – P. 171-179.
4. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumour progression / [L.R. Frick, M. Rapanelli, U.A. Bussman et al.] // Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 65, N 11. – P. 935-942.
5. Impaired immune responses in tuberculosis patients are related to weight loss that coexists with immunoendocrine imbalance / [C. Mahuad, V. Bozza, S.M. Pezzotto et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – Vol. 14, N 3-4. – P. 193-199.
6. Regulation and function of selenoproteins in human disease / F.P. Bellinger, A.V. Raman, M.A. Reeves, M.J. Berry // Biochem. J. – 2009. – N 422. – P. 11-22.
7. Duntas L.H. Selenium and the thyroid: a close-knit connection / L.H. Duntas // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – N 12. – P. 5180-5188.
8. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations / [R. Gartner, B.C. Gasnier, J.W. Dietrich et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, N 4. – P. 1687-1691.
9. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы / С.Л. Матвеева // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 2. – С. 7-10.
10. Post-thyroidectomy thyroxine replacement dose in patients with or without compensated heart failure / N. Papanas, K. Papatheodorou, B. Papazoglou et al. // Cytokine. – 2008. – Vol. 41, N 2. – P. 121-126.

11. Lethal tuberculosis in interleukin-6 deficient mutant mice / [C.H. Ladel, C. Blum, A. Dreher et al.] // Infect. Immun. – 1997. – Vol. 65. – P. 4843-4849.

12. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-77 years / [C.F. Hodgkinson, E.E.A. Simpson, J.H. Beattie et al.] // J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 202. – P. 55-63.

SELENIUM LEVEL, THYROID STATE AND CYTOKINES BALANCE IN TUBERCULOSIS PATIENT

S.L. Matveyeva

SUMMARY. In 60 patients with firstly diagnosed tuberculosis ultrasound investigation of thyroid echo structures, levels of selenium, free thyroxine, thyroid stimulating hormone and antibodies to thyroid globulin and thyroid peroxides in the serum were defined. At the same time the levels of tumor necrosis factor, interferon-gamma and interleukin-2, -6, and -4 were measured. selenium, thyroid functions. The pathological changes of thyroid echo structures were recovered in more than half of patients. In tuberculous patients with pathological echo structure of the thyroid the thyroxine level significantly decreased. The thyroxine stimulating hormone level was increased in these patients. The increasing of tumor necrosis factor and the interleukin-6 levels and the decreasing of interleukin-4 level were demonstrated in tuberculous patients. Positive correlation between thyroid function and interleukin-6 was determined. Selenium level in tuberculosis patients with thyroid pathology was lower in 1,5 times in compare with tuberculosis patients without thyroid pathology. The high percentage defined cases of thyroid pathology in tuberculous patients is caused the necessity the screening of thyroid function in tuberculous patients for in time diagnosis of its subclinical disorders and there correction, probably, with the aid of selenium.

Key words: pulmonary tuberculosis, thyroid, immunity, cytokines, selenium.

Отримано 10.06.2013 р.

Л.Д. Тодоріко, А.О. Герман, В.І. Сливка, В.О. Степаненко

ТИРЕОЇДНА ТА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНА ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Буковинський державний медичний університет

У хворих молодого, зрілого та середнього віку визначається зниження функціональної активності щитоподібної залози за рахунок низького вмісту тиреотропного гормону та вільного тироксину. Високий рівень показника периферичної конверсії та вільного трийодтироніну компенсують знижену тиреотропну функцію гіпофізу незалежно від віку. Високий рівень кортизолу характерний для всіх вікових категорій, особливо для хворих зрілого віку.

Ключові слова: щитоподібна залоза, кортизол, туберкульоз, тиреоїдна дисфункція.

Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) здійснюють модулюючий вплив на розвиток запального процесу та імунітет в цілому [1], а особливо при туберкульозі легень (ТБЛ). Тому приховані порушення функції ЩЗ є прогностично несприятливим фактором щодо перебігу ТБЛ [2, 3]. Відомості про клінічно-функціональні особливості тиреоїдної та глюкокортикоїдної функції при ТБЛ у пацієнтів різних вікових категорій у вітчизняній літературі практично відсутні, тому для широкого кола лікарів ця тема є недостатньо відомою. Такий аналіз дозволить систематизувати дані про функціональну активність ЩЗ і рівень кортизолу та зробити висновки про варіанти глюкокортикоїдної дисфункції й характер тиреопатій в осіб молодого, середнього та зрілого віку при ТБЛ, що дозволить удосконалювати схеми патогенетичного лікування.

Пацієнти і методи

У дослідження було включено 60 пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТЛ) молодого, зрілого та середнього віку зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях обласного протитуберкульозного диспансеру м. Чернівці. Ми використовували рекомендації згідно з другою класифікацією ВООЗ (1998) щодо вікової градації осіб, яка передбачає п'ять вікових груп: 18-29 років –

молодий вік, 30-44 – зрілий, 45-59 – середній, 60-74 – літній, 75-89 – старечий, 90 та більше – довгожителі.

Усі пацієнти були розподілені залежно від віку на групи. Група 1А – хворі на ВДТЛ молодого віку (n=13), група 1Б – хворі на ВДТЛ середнього віку (n=34), група 1В – хворі на ВДТЛ зрілого віку (n=13). За даними анамнезу, пацієнти не мали захворювань ЩЗ у минулому. Вік хворих коливався від 27 до 57 років, а середній вік склав $(39,5 \pm 1,6)$ років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) віком від 24 до 58 років, які на момент обстеження не мали ознак маніфестації загострення соматичної патології. Середній вік склав $(34,2 \pm 1,4)$ років.

Функція ЩЗ та рівень кортизолу (К) у пацієнтів були оцінені шляхом визначення у плазмі крові рівня тиреотропного гормону (ТТГ), вільних фракцій тиреоїдних гормонів: вільного трийодтироніну (вТ3), вільного тироксину (вТ4), а також визначення рівня К за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій «Sunrise» (Tescan, Австрія), автоматичному промивачі ELx50 (США), термошейкері «Biosan» (Австрія). Також визначався індекс периферичної конверсії вільних тиреоїдних гормонів (вТ3/вТ4). Рівень ТТГ як маркера функціональної активності гіпофіза в плазмі крові визначали з використанням набору реагентів «ТТГ-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) з показниками нормальних величин від 0,3 до 4,0 мМО/л і межею чутливості – 0,12 мМО/л. Для дослідження вмісту вільних тиреоїдних гормонів (ВТГ) використовували набори реагентів «Т3 вільний-ІФА-БЕСТ» та «Т4 вільний-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія). Нормальні показники для вТ4 становили – 12-18 пмоль/л, для вТ3 – 2,5-5,8 пмоль/л. Чутливість методу становила 1,2 пмоль/л для вТ4 і 0,2 пмоль/л – для вТ3. Для дослідження рівня К використовували набір реагентів «Кортизол-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія), з показниками нормальних величин 140-600 нмоль/л і межею чутливості – 40 нмоль/л. Визначення проводилися згідно з інструкціями за стандартними методиками.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Статистична обробка даних проведена за допомогою програми «STATISTICA 13» (StatSoft Inc., USA). Для даних, що відповідають нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величини стандартного відхилення (s) і стандартної похибки (m), максимальне і мінімальне значення. Достовірність різниці між отриманими даними оцінювали за критерієм Спірмена (при $p < 0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що у пацієнтів молодого, зрілого та середнього віку зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів спостерігається зниження рівня вТ4 у сироватці крові, яке є наслідком пригнічення функціональної активності ЩЗ, про що свідчать наведені у таблиці 1 дані. Рівень вТ4 у групі 1А був нижчим за показник ПЗО на 60,41 % ($p < 0,05$), у групі 1Б – на 59,88 % ($p < 0,05$), а в групі 1В – на 47,59 % ($p < 0,05$). Найвищий рівень вТ4 встановлено в групі 1В, він перевищував показники в групах 1А та 1Б відповідно на 19,40 % ($p_2 < 0,05$) та 19,21 % ($p_3 < 0,05$).

При дослідженні рівня вТ3 спостерігалась тенденція до його підвищення у всіх групах відносно ПЗО, що свідчить про компенсаторне збільшення гіпофізарно-тиреоїдної активності. Показник рівня вТ3 у групі 1А перевищував такий у ПЗО на 2,44 % ($p > 0,05$), у групі 1Б – відповідно на 13,12 % ($p < 0,05$), у групі 1В – на 50,85 % ($p < 0,05$). Так, найнижчі значення показника рівня вТ3 зафіксовано в групах молодого та зрілого віку, зокрема цей показник був меншим за такий у пацієнтів середнього віку відповідно на 18,87 % ($p < 0,05$) та 15,16 % ($p < 0,05$). Високий рівень вільного трийодтироніну при туберкульозі легень пояснюється прискоренням периферичного метаболізму тироксину, про що свідчить зниження його рівня у даних групах.

Показник периферичної конверсії у всіх групах був вищим за такий у ПЗО (табл. 1): у групі 1А – у 2,59 разу ($p < 0,05$), у групі 1Б – у 2,81 разу ($p < 0,05$), у групі 1В – у 2,89 разу ($p < 0,05$). Вірогідної різниці між показниками периферичної конверсії у групах не встановлено.

У групах молодого, зрілого та середнього віку визначалось зниження рівня ТТГ відносно ПЗО відповідно на 83,10 % ($p < 0,05$) у групі 1А, 84,98 % ($p < 0,05$) у групі 1Б та 84,38 % ($p < 0,05$) у групі 1В, що свідчить про пригнічення функції гіпофізарно-тиреоїдної системи та є несприятливим фактором щодо відновлення концентрації вільних тиреоїдних гормонів у плазмі крові. Значення вмісту ТТГ у групах молодого, зрілого

та середнього віку між собою достовірно не відрізнялися.

Рівень кортизолу в сироватці крові був підвищений у всіх вікових групах як наслідок активації стрес-реалізуючих систем [1], що пов'язано з впливом туберкульозної інфекції на організм. У групі 1А він був вищим за ПЗО відповідно на 9,12 % ($p > 0,05$), у групі 1Б – на 11,24 % ($p < 0,05$) та на 49,76 % ($p < 0,05$) – у групі 1В. Найнижчими показники рівня кортизолу були у групах 1А та 1Б по відношенню до групи 1В, і становили відповідно: 14,62 % ($p_2 < 0,05$), 16,07 % ($p_3 < 0,05$). Отже, глюкокортикоїдна активність була найвищою у пацієнтів зрілого віку.

Дослідження секреції кортизолу у клінічно-патогенетичних групах свідчить про зростання його рівня відносно ПЗО у всіх групах, що є наслідком активації стійких ендокринних механізмів адаптації організму до стану хронічного гіпоксично-метаболічного стресу в даній когорті пацієнтів, яка може бути спрямована і на реакції автоагресії в організмі на тлі імунodefіциту, оскільки кортизол має виражену імуносупресивну дію, яка створює умови для локальної імунопротекції у випадку тиреоїдної гіпофункції внаслідок аутоімунного ураження ЩЗ. Вірогідне зростання вмісту К у пацієнтів, особливо виражене у зрілому віці, свідчить про намагання вплинути на загальний синдром тиреоїдної гормональної дизадаптації через механізм зниження секреції ТТГ. Відомо, що ГК є потужними інгібіторами секреції ТТГ гіпофіза [4], а особливо в умовах хронічного стресу, знижують чутливість тиреотропоцитів гіпофіза до тиреоліберину. Роль гіперкортизолемії досить важлива, оскільки доведено, що глюкокортикоїди впливають на перетворення тироксину в трийодтиронін, за рахунок зростання останнього, що суттєво знижує функціональну активність ЩЗ.

Установлено, що причиною розвитку гіпотиреозу в пацієнтів, хворих на туберкульоз легень, є найменш вивчені периферичні порушення дії гормонів, зниження функціональної активності ЩЗ. Адаптація до стану хронічного гіпоксично-метаболічного стресу при туберкульозі легень на тлі гіпофункції ЩЗ з біохімічними ознаками гіпотиреозу супроводжується гіперкортизолемією.

Висновки

У пацієнтів із ВДТЛ спостерігається зниження функціональної активності щитоподібної залози у всіх вікових категоріях за рахунок зниження вмісту ТТГ та вТ4. Високий рівень показника периферичної конверсії, що визначається у хворих молодого, зрілого та середнього віку, компенсує знижену тиреотропну функцію гіпофіза у хворих на туберкульоз легень, що

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники активності тиреоїдної функції та вмісту кортизолу у хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів ($M \pm m$) залежно від віку

Показник	Молодий вік		Зрілий вік		Середній вік	
	ПЗО	Група 1А (n=13)	ПЗО	Група 1Б (n=34)	ПЗО	Група 1В (n=13)
ТТГ, ммоль/л	2,96 $\pm$ 0,09	0,50 $\pm$ 0,23 $p < 0,05$	2,93 $\pm$ 0,08	0,44 $\pm$ 0,28 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	2,69 $\pm$ 0,07	0,42 $\pm$ 0,17 $p < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Т4, пмоль/л	21,75 $\pm$ 0,72	8,61 $\pm$ 1,05 $p < 0,05$	21,46 $\pm$ 0,50	8,62 $\pm$ 0,58 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	20,36 $\pm$ 0,59	10,67 $\pm$ 2,28 $p < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Т3, пмоль/л	4,91 $\pm$ 0,23	5,03 $\pm$ 1,10 $p > 0,05$	4,65 $\pm$ 0,17	5,26 $\pm$ 0,12 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	4,11 $\pm$ 0,145	6,20 $\pm$ 1,24 $p < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Т3/Т4	0,226 $\pm$ 0,005	0,58 $\pm$ 1,07 $p > 0,05$	0,217 $\pm$ 0,002	0,61 $\pm$ 0,47 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,201 $\pm$ 0,002	0,58 $\pm$ 1,76 $p > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Кортизол, нмоль/л	598,26 $\pm$ 28,56	652,84 $\pm$ 233,72 $p > 0,05$	576,92 $\pm$ 12,48	641,77 $\pm$ 83,66 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	510,58 $\pm$ 17,51	764,64 $\pm$ 61,45 $p < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітки: p – ступінь вірогідності різниці показників відносно ПЗО; p_1 – між групами 1А та 1Б; p_2 – між групами 1А та 1В; p_3 – між групами 1Б та 1В.

супроводжується високим рівнем вТ3. Гіперкортизолемія є наслідком активації адаптаційних систем організму у відповідь на стресогенний вплив туберкульозної інфекції. Визначається зростання вмісту кортизолу у всіх вікових групах, найбільше у хворих зрілого віку.

Література

1. Kelestimur F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function / F. Kelestimur // J. Endocrinol. Invest. – 2004. – Vol. 27, N 4. – P. 38.
2. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы / С.Л. Матвеева // Туберкулез, легочные хвори, ВИЛ-инфекция. – 2011. – № 2. – С. 39-44.
3. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis / [C.V. Mahual, V.V. Bozza, C. Boque et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2007. – N 21. – P. 171-179.
4. Тодорико Л.Д. Роль тиреоидных гормонов и кортизола в развитии анемического синдрома при хронических obstructивных заболеваниях легких у больных старших возрастных групп / Л.Д. Тодорико // Материалы I съезда терапевтов Забайкальского края. Чита: РИЦ ЧГМА, 2013. – С.71-75.

THYROID AND GLUCOCORTICOID FUNCTIONS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS

L.D. Todoriko, A.O. Herman, V.I. Slyvka, V.O. Stepanenko

SUMMARY. Reduction of functional activity of the thyroid gland at the expense of low content of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine is defined in young, mature and middle-aged patients. Decreased thyroid-stimulating function of pituitary is compensated by high rate of peripheral conversion and free triiodothyronine regardless of age. High cortisol levels are typical for all ages, especially for adulthood patients.

Key words: thyroid gland, cortisol, tuberculosis, thyroid dysfunction.

Отримано 30.05.2013 р.

© Синіцин Б.Ф., 2013
УДК 616.517:616-092+616-097

Б.Ф. Синіцин

СПЕЦИФІЧНИЙ АНТИГЕН У ПСОРІАТИЧНИХ СКВАМОЗНИХ ЕЛЕМЕНТАХ ЯК НАСЛІДОК НЕЕФЕКТИВНОСТІ АВТОІМУННИХ ГУМОРАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ

Кримський медичний університет ім. С.І. Георгієвського

*Відомо, що з верхніми шарами епідермісу вогнищ псоріатичного запалення зв'язуються тільки IgG-автоантитіла, що може бути наслідком недостатньої деструкції епідермісу, що відторгається. Мета дослідження – вивчення реалізації ефекторної фази автоімунних гуморальних реакцій при механічній гомогенізації псоріатичних сквамозних елементів. З гомогенізованих структур клітин псоріатичних сквамозних елементів автоантитіла елюювались неіонним детергентом і визначалися методом радіальної імунодифузії за Манчіні. З'ясували, що при механічній деструкції псоріатичних сквамозних елементів *in vitro* природні епідермальні автоантигени стають мішенню не тільки IgG-, але й IgM- та IgA-автоантитіл. Отже, *in vivo*, у вогнищах псоріатичного запалення ці автоантигени недоступні, принаймні, для IgM- і IgA-автоантитіл. У зв'язку з цим, повною мірою не реалізується цитотоксична активність автоантитіл, що сприяє збереженню специфічного псоріатичного антигену в псоріатичних сквамозних елементах.*

Ключові слова: псоріаз, специфічний псоріатичний антиген, природні автоантигени.

Ураженість псоріазом складає в середньому 2-4 % населення, досягаючи в деяких районах Землі 10 %. Спостерігається зростання захворюваності на псоріаз з превалюванням тяжких форм [1, 2]. Однак інфекційна теорія псоріазу категорично заперечується, оскільки за всю історію його вивчення не зареєстровані випадки передачі псоріазу від людини до людини [3]. Однак, відсутність контагіозності, характерної для антропонозів, не виключає інфекційної природи псоріазу, оскільки він може належати до зоонозів, при яких людина нерідко виявляється для збудника біологічним тупиком [4]. Разом з тим, відсутність статистично значимого зв'язку псоріазу з антигенами гістосумісності при його виникненні після 30-40 років [5] не дозволяє виключити можливість передачі псоріазу від людини людині. А збільшення

частоти ураженості псоріазом дітей у сім'ях, в яких батьки страждають цим захворюванням, можна розглядати не тільки як результат високої генетичної схильності до псоріазу [1, 2], але і як наслідок великої ймовірності його передачі.

Інфекційна природа псоріазу заперечується й тому, що специфічні, характерні для псоріазу, антигени залишалися не виявленими до теперішнього часу [6-8]. Однак, при опорі на гіпотезу, яка розглядає можливість існування причинних для автоімунних реакцій антигенів інфекційної природи [9], ми припустили, що збудником псоріазу, як і при пріонних хворобах [10], можуть бути інфекційні білки, стійкі до травних ферментів. У зв'язку з цим, вони передаються іншому організму у складі псоріатичних сквамозних елементів аліментарним шляхом.

В результаті нам вдалося солюбілізувати пепсином зі структур псоріатичних сквамозних елементів антиген, який виявився стійким до ферментів підшлункової залози. Він ідентичний антигену, який в нормі дислокується тільки за межами структур епідермісу, який відторгається. У складі цього антигену виявлені специфічні антигенні детермінанти, які не виявлялись таким методом в епідермісі, що відторгається у здорових людей і у вогнищах запалення при сонячному опіку і еритематозно-бульозній формі бешихи. Антигенні детермінанти преципітуються з утворенням окремої лінії і, отже, являють собою специфічний псоріатичний антиген [11-13].

Поява в структурах відторгнених псоріатичних епідермоцитів специфічного псоріатичного антигену поєднується з експресією із цих структур природних епідермальних автоантигенів (ПЕАА, що визначаються в роговому шарі епідермісу здорових людей) [14]. Тим самим створюються умови для взаємодії ПЕАА з антигенпрезентуючими клітинами і запуск, а в подальшому підтримання автоімунних реакцій при псоріазі, на що вказують фіксовані на експресованих автоантигенах IgM-, IgG-, IgA-автоантитіла.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Однак виникає питання: чому при розвитку повноцінної відповіді з боку гуморального імунітету на експресовані природні епідермальні автоантигени не спостерігається антитілозалежної деструкції епідермоцитів, які є носіями псоріатичного антигену, що сприяє його збереженню в псоріатичних сквамозних елементах?

Відомо, що у вогнищах псоріатичного запалення в природних умовах [16, 17] з верхніми шарами епідермісу зв'язуються тільки IgG-автоантитіла. Отже не виключено, що при повноцінній імунній відповіді на експресовані ПЕАА, останні в епідермоцитах залишаються недоступними, принаймні, для IgA- і IgM-автоантитіл, що сприяє збереженню структурної цілісності епідермоцитів на такому рівні, яким забезпечується перебування (персистенція) псоріатичного антигену в псоріатичних сквамозних елементах. У зв'язку з цим виникають питання: чи присутні ПЕАА в епідермісі, який відторгається у вогнищах псоріатичного запалення? Чи можуть вони виявитися мішенню не тільки IgG-, але і IgA-, а також IgM-автоантитіл запального ексудату при більш вираженій деструкції сквамозних елементів? Щоб відповісти на ці питання, метою даного дослідження стало встановлення присутності ПЕАА у псоріатичних сквамозних елементах і виявлення можливості їх становлення мішенню не тільки IgG-, але і IgA- і IgM-автоантитіл *in vitro* після механічної гомогенізації сквамозних елементів.

Матеріали і методи

Матеріалом для дослідження служили псоріатичні сквамозні елементи хворих з поширеним псоріазом у стадії загострення до їх лікування в умовах стаціонару. В якості об'єктів порівняння використовувалися сквамозні елементи з області запалення у людей з еритематозно-бульозною формою бешихи, а також сквамозні елементи з ділянки сонячного опіку у людей, які не хворіють на псоріаз, і роговий шар епідермісу, який відторгається у здорових людей і був знятий з п'ят металевою теркою.

Субстрати для дослідження отримані шляхом заморожування сквамозних елементів при -20°C і відтавання, механічної гомогенізації у фізіологічному розчині NaCl зі склом і поділом гомогенату на дві фракції центрифугуванням при 1500 g 20 хвилин.

З клітинних структур, що опинилися в щільному осаді після центрифугування (зруйновані клітинні оболонки, елементи цитоскелету і ядер [18, 19]) елюювали неіонним детергентом дезінтегроном-О [20] фіксовані до них імуноглобуліни [21], які визначалися в елюаті методом радіальної імунодифузії за Манчіні (РІД) [18]. Для виконання РІД розплавлений на фізіологічно-

му розчині NaCl 3 %-й агар розливався на предметні скла в об'ємі 3 мл. Після застигання на гель агару рівномірно наносилася моноспецифічна сироватка проти імуноглобулінів людини в такій кількості, щоб після дифузії в агар її титр виявився в два рази вище робочого, що припустимо для підвищення чутливості методу при збереженні здатності антисироватки утворювати лінії преципітації [22]. Через добу в гелі агару вирізалися лунки діаметром 4,5 мм. Досліджувані проби вносилися в лунки по 20 мкл двічі.

Специфічність елююваних імуноглобулінів-автоантитіл до ПЕАА виявлялася шляхом їх абсорбції (виснаження) [18] гомогенату епідермісу, який відторгається у здорових людей.

Абсорбуючий ПЕАА – 500 мг рогових лусочок гомогенізувалися у фізіологічному розчині натрію хлориду, центрифугувалися при 1500 g 20 хвилин, осад відмивали ізотонічним розчином NaCl, декантіруванням і висушували. У цей абсорбент входять дезінтегровані структури епідермісу, який відторгається у здорових людей, а також пов'язані з ними IgG-автоантитіла.

Абсорбція імуноглобулінів-автоантитіл, елююваних зі структур сквамозних елементів, здійснювалася в ході постановки РІД. В лунки вносилися по 4 мг сухого абсорбенту, потім елюат імуноглобулінів. Таким чином, автоантиген абсорбенту виступав як конкуруюча мішень. Реалізація конкуренції відбивалася у зменшенні радіусу кільця преципітації імуноглобуліну.

Статистична обробка даних проводилася загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Використовувався статистичний пакет обробки даних – Statistika V.6.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Виявилось, що з гомогенізованих структур епідермісу, який відторгається у здорових людей, елюювали IgG-автоантитіла, а кільця їх преципітації практично зникали при виснаженні елююваних автоантитіл абсорбуювальним ПЕАА. При цьому з цих структур не виділяли IgM-, та IgA-автоантитіла. Отже, структури рогового шару епідермісу, який відторгається у здорових людей, в умовах проведеного дослідження є мішенню тільки IgG-автоантитіл, що говорить про їх приналежність до конститутивних автоантитіл, так як при адаптивній імунній відповіді синтезуються і IgA-автоантитіла [9]. Проте, проведені дослідження показали, що носіями ПЕАА є структури рогового шару епідермісу, який відторгається у здорових людей. Разом з тим, оскільки на гістологічних зрізах фіксовані до рогового шару IgG-автоантитіла не встановлені [16, 17], але визначені як циркулюючі у крові здорових людей [11], то в наших дослідженнях взаємодія

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Елюйовані IgG-, IgM-, IgA-автоантитіла та їх виснаження абсорбуючими ПЕАА. Діаметри кілець преципітації в мм ($M \pm m$)

Сквамозні елементи	IgG до виснаження	IgG після виснаження ПЕАА	IgM до виснаження	IgM після виснаження ПЕАА	IgA до виснаження	IgA після виснаження ПЕАА
у нормі (n=10)	6,59 $\pm$ 0,07	сліди	–	–	–	–
бешиха (n=12)	9,42 $\pm$ 0,84	6,56 $\pm$ 0,05	7,15 $\pm$ 0,09	5,95 $\pm$ 0,02	7,41 $\pm$ 0,10	6,23 $\pm$ 0,09
достовірність відмінностей		графи 2 і 3 p<0,05		графи 4 і 5 p<0,05		графи 6 і 7 p<0,05
сонячний опік (n=10)	7,19 $\pm$ 0,06	6,31 $\pm$ 0,07	7,70 $\pm$ 0,21	5,90 $\pm$ 0,03	8,91 $\pm$ 0,43	6,24 $\pm$ 0,05
достовірність відмінностей		графи 2 і 3 p<0,05		графи 4 і 5 p<0,05		графи 6 і 7 p<0,05
псоріаз (n=10)	9,79 $\pm$ 0,17	8,55 $\pm$ 0,08	7,63 $\pm$ 0,10	сліди	7,68 $\pm$ 0,10	5,77 $\pm$ 0,03
Достовірність відмінностей		графи 2 і 3 p<0,05		графи 4 і 5 p<0,05		графи 6 і 7 p<0,05

між IgG-автоантитілами тканинної рідини і ПЕАА відбувається в ході гомогенізації епідермісу. Отже, в нормі ПЕАА недоступні для конститутивних автоантитіл міжклітинної тканинної рідини. А їх взаємодія відбувається при досить вираженій деструкції клітин, що, по всій видимості, сприяє елімінації пошкоджених клітин *in vivo*.

З гомогенізованих структур епідермісу, який відторгається у вогнищах запалення при еритематозно-бульозній формі бешихи, елюювали детергентом як IgG-, так і IgM-, і IgA-автоантитіла. При цьому вони виснажуються абсорбуючим ПЕАА, на що вказує зменшення діаметру кілець їх преципітації після виснаження. Отже, по-перше, ПЕАА присутні в епідермісі, що відторгається у вогнищах запалення при еритематозно-бульозній формі бешихи, оскільки в умовах проведеного дослідження вони стають мішенню ефекторних реакцій адаптивного гуморального імунітету. По-друге, цілком імовірно, що, оскільки при еритематозно-бульозній формі бешихи спостерігається некроз відторгненого епідермісу [1], то взаємодія між IgG-, IgM-, IgA-автоантитілами і ПЕАА відбувається і *in vivo*. Тобто спостережуване відторгнення некротизованого епідермісу, разом з присутніми в ньому мікроорганізмами і токсинами, відбувається за участю автоантитіл зі специфічністю до ПЕАА.

З структур гомогенізованого епідермісу, який відторгається у вогнищах запалення при сонячному опіку у людей, які не хворіють на псоріаз, елюювали детергентом як IgG-, так і IgM-, і IgA-автоантитіла. При цьому вони виснажуються абсорбуючим ПЕАА, на що вказує зменшення діаметра кілець їх преципі-

тації після виснаження цим автоантигеном. Отже, і в цьому випадку, сквамозні елементи є носіями ПЕАА, а спостережуване відторгнення епідермісу, підданого некротичним процесам [23], відбувається за участю IgG-, IgM- і IgA-автоантитіл зі специфічністю до ПЕАА.

З гомогенізованих структур клітин псоріатичних сквамозних елементів елюювали детергентом як IgG-, так і IgM- і IgA-автоантитіла. При цьому вони виснажуються абсорбуючими ПЕАА, на що вказує зменшення діаметра кілець їх преципітації після виснаження. Оскільки у вогнищах псоріатичного запалення некроз епідермісу відсутній [24], то взаємодія між ПЕАА і IgG-, а також IgM- і IgA-автоантитілами запального ексудату відбувається в результаті механічної гомогенізації псоріатичних сквамозних елементів.

З гомогенізованих структур клітин псоріатичних сквамозних елементів елюювали детергентом як IgG-, так і IgM-, і IgA-автоантитіла. При цьому вони виснажуються абсорбуючими ПЕАА, на що вказує зменшення діаметра кілець їх преципітації після виснаження. Оскільки у вогнищах псоріатичного запалення некроз епідермісу відсутній [24], то, отже, у проведених нами дослідженнях взаємодія між ПЕАА і IgG-, а також IgM- і IgA-автоантитілами запального ексудату відбувається в результаті механічної гомогенізації псоріатичних сквамозних елементів.

Таким чином, і при псоріазі, і при еритематозно-бульозній формі бешихи, і при сонячному опіку специфічна взаємодія IgG-, IgM-, IgA-автоантитіл з ПЕАА гомогенізованих структур сквамозних елементів вказує на гуморальну імунну відповідь на ці автоантигени

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

як на неспецифічний компонент у системі підтримки антигенного і структурного гомеостазу епідермісу.

Однак, за даними літератури, у вогнищах псоріатичного запалення в природних умовах [16, 17] спостерігаються відкладення тільки IgG-автоантитіл і тільки у верхніх шарах епідермісу. При цьому, як показали наші дослідження, при механічній деструкції псоріатичних сквамозних елементів з ПЕАА зв'язуються не тільки IgG-, але й IgA- і IgM-автоантитіла. Отже, деструкція епідермоцитів пов'язана з присутністю в їх клітинних структурах специфічного псоріатичного антигену, що виражається в експресії з цих структур ПЕАА [15]; запальний процес у відповідь на цю деструкцію при псоріазі формується таким чином, що ПЕАА епідермоцитів стають екранованими від автоантитіл, що виробляються в ході адаптивної імунної відповіді. У результаті вони не приймають участь у деструкції та елімінації уражених псоріатичним антигеном клітин. У силу цього в відторгнутому епідермісі зберігається специфічний псоріатичний антиген, що є одним з факторів, що обумовлюють не тільки хронічний перебіг псоріазу, а й можливість його передачі іншому організму.

Висновки

1. Природні епідермальні автоантигени присутні в епідермісі, що відторгається в ділянці запалення при сонячному опіку, еритематозно-бульозній формі бешіхи і псоріазі. На них вказують IgG-, IgM- та IgA-автоантитіла, що фіксуються *in vitro* до цих автоантитілів при механічній деструкції сквамозних елементів, які утворюються у вогнищах запалення.

2. Однак, *in vivo* природні автоантигени епідермоцитів, відторгнених у вогнищах псоріатичного запалення, є недоступними, принаймні, для IgM- і IgA-автоантитіл, що сприяє збереженню специфічного псоріатичного антигену в псоріатичних сквамозних елементах.

Література

1. Терлецкий О.В. Псориаз / О.В. Терлецкий. – СПб: ДЕАН, 2007. – 510 с.
2. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi, D.P. Symmons, C.E. Griffiths, D.M. Ashcroft // J. Invest. Dermatol. – 2013. – Vol. 133, N 2. – P. 377-385.
3. Crow J.M. Psoriasis uncovered / J.M. Crow // Nature. – 2012. – Vol. 492, N 7429. – P. 50-51.
4. Покровский В.И. Специфика эпидемиологии инфекционных болезней / В.И. Покровский, Б.Л. Черкасский // Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней: под ред. В.И. Покровского. – Москва: «Медицина», 1993. – Т. I. – С. 5-24.
5. Stratification by age of onset with 30 years as age limit is an effective means of identifying PSORS1-associated psoriasis in

patients with psoriatic arthritis / [R. Queiro, S. Alonso, M. Alperi et al.] // Joint Bone Spine. – 2011. – Vol. 78, N 6. – P. 581-583.

6. Raut A.S. Psoriasis clinical implications and treatment: a review / A.S. Raut, R.H. Prabhu, V.B. Patravale // Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Syst. – 2013. – Vol. 30, N 3. – P. 183-216.

7. Bowcock A.M. The genetics of psoriasis and autoimmunity / A.M. Bowcock // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2005. – N 6. – P. 93-122.

8. Malkonen T. What do we know about pathogenesis of psoriasis? / T. Malkonen, S. Suomela // Duodecim. – 2011. – Vol. 127, N 15. – P. 1579-1589.

9. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 430 с.

10. Prusiner S.B. Biology and genetics of prion diseases / S.B. Prusiner // Annu. Rev. Microbiol. – 1994. – N 48. – P. 655-686.

11. Sinitsyn B.F. To the etiology of autoimmune humoral responses while psoriasis / B.F. Sinitsyn // Proceedings of the 1st International Academic Conference, October 27-28, 2012 St. Louis, Missouri, USA, Vol. I. / hosted by the Publishing House «Science and Innovation Center», and the International Journal of Advanced Studies, October 27 – 28, 2012. – St. Louis, Missouri, USA. – P. 45-51.

12. Синицын Б.Ф. Специфический антиген при псориазе / Б.Ф. Синицын // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 117-121.

13. Sinitsyn B.F. Soluble antigens of epidermis horn layer while the norm and the psoriasis / B.F. Sinitsyn, E.B. Nemtinova // Eur. Appl. Studies: Modern Approaches in Scientific Researches, 2nd International Scientific Conference: ORT Publishing. – Stuttgart. – 2013. – P. 160-163.

14. Purification of natural antikeratin autoantibodies from normal human serum and their effect on human keratinocytes cultured in vitro / [C.X. Li, Y.H. Wan, S.M. Chi et al.] // Br. J. Dermatol. – 2001. – Vol. 145, N 5. – P. 737-748.

15. Sinitsyn B.F. Natural epidermal self-antigens in autoimmune humoral responses in psoriasis / B.F. Sinitsyn, E.B. Nemtinova // Eur. Appl. Studies: Modern Approaches in Scientific Researches, 3rd International Scientific Conference: ORT Publishing. – Stuttgart. – 2013. – P. 40-42.

16. Humoral autoimmune responses to the squamous cell carcinoma antigen protein family in psoriasis / R.G. El-Rachkidy, H.S. Young, C.E. Griffiths, R.D. Camp // Invest. Dermatol. – 2008. – Vol. 128, N 9. – P. 2219-2224.

17. Autoimmunity in psoriasis. Relation of disease activity and forms of psoriasis to immunofluorescence findings / [S. Yabloncka, T.P. Chorzelski, E.H. Beutner et al.] // Arch. Dermatol. Res. – 1978. – Vol. 261. – P. 135-146.

18. Фримель Х. Иммунологические методы / Х. Фримель. – М.: Медицина, 1987. – 590 с.

19. Методы клеточной биологии [Электронный ресурс] // Клеточная биология [Электронный ресурс]. – Режим доступа к ресурсу : <http://biology-of-cell.narod.ru/subject.html>.

20. Иммунологический анализ гемагглютинина вируса гриппа А (N1N1), выделенного с помощью различных детергентов / Ю.С. Кривошеин, В.А. Шатров, Ю.Л. Криворучченко, И.Б. Андроновская // Микробиол. журн. – 1990. – Т. 52, № 3. – С. 51-54.

21. Патент № 63688 А Україна, МКИ 7 А61В 5/145. Спосіб визначення іммуноглобулінів / Б.Ф. Синицин, Е.Б. Немтінова, І.І. Єлефтеріаді та ін. – Заявка № 2003054930. Заявлено 29.05.2003. Опубл. 15.01.04. Бюл. № 1.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

22. Берзовски Дж.А. Взаимодействие антиген-антитело / Дж.А. Берзовски, А.Дж. Берковер // Иммунология: под ред. У. Пола. – М.: Мир, 1989. – Т.3. – С. 5-88.

23. Персина И.С. Иммунная система кожи в норме и патологии / И.С. Персина // Патология кожи / под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. – М.: Медицина, 1993. – Т.1. – С. 162-213.

24. Мордовцев В.Н. Генодерматозы и болезни с наследственным предрасположением / В.Н. Мордовцев, В.И. Альбанова // Патология кожи / под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – С. 3-87.

SPECIFIC ANTIGEN IN PSORIATIC SQUAMOTIC ELEMENTS AS A RESULT OF AUTOIMMUNE HUMORAL REACTIONS INEFFECTIVENESS

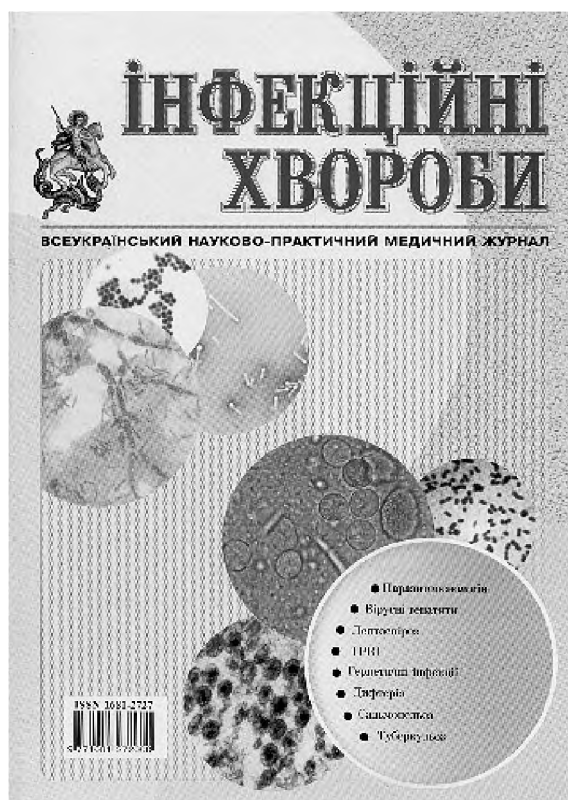
B.F. Synitsyn

SUMMARY. It has been established that only IgG-autoantibodies are binding with the epidermis upper layers in psoriatic inflammation areas, which may be the result of insufficiently expressed destruction of rejected epidermis. The purpose of the research – to study the realization of the autoimmune humoral

reactions' effector phase in the mechanical homogenization of psoriatic squamotic elements. The autoantibodies from the homogenized cell structures of psoriatic squamotic elements have been eluted with nonionic detergent and has been identified with the Mancini method of radial immunodiffusion in the agar. It appeared that in case of mechanical destruction of the psoriatic squamotic elements in vitro the natural epidermal autoantibodies become the target of not only IgG-autoantibodies, but IgM-, and IgA- autoantibodies as well. Therefore, in vivo, in the psoriatic inflammation areas, these autoantigens are impervious at least for IgM- and IgA-autoantibodies. That's why the cytotoxic activity of autoantibodies is not realized in the full extend, and that shows in the presence of the specific antigen in the psoriatic squamotic elements.

Key words: psoriasis, specific psoriatic antigen, natural autoantigens.

Отримано 19.07.2013 р.



Шановні колеги!
ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
щоквартальний всеукраїнський
науково-практичний медичний журнал
«Інфекційні хвороби»,

що регулярно видається вже 18 років! У кожному номері часопису: передова стаття, оригінальні дослідження, огляди і лекції, дискусії та роздуми, накази МОЗ, методичні матеріали, короткі повідомлення та випадки з практики, інформація про нові лікувальні препарати та методи діагностики, ювілеї і події, рецензії. Журнал адресується для науковців, інфекціоністів, лікарів-лаборантів, інших практикуючих лікарів, а також працівників санітарно-епідеміологічної служби.

Передплатний індекс 22868. Ціна на 3 міс. (один номер) – 47 грн 75 коп., на 6 міс. – 95 грн 50 коп., на 12 міс. – 191 грн 00 коп. Передплата приймається у кожному поштовому відділенні України.

Видавництво «Укрмедкнига»

Міронов О.М., Супотницький М.В., Лебединська О.В.

ФЕНОМЕН АНТИТІЛОЗАЛЕЖНОГО ПОСИЛЕННЯ ІНФЕКЦІЇ У ВАКЦИНОВАНИХ І ПЕРЕХВОРИЛИХ

Федеральна державна бюджетна установа «Науковий центр експертизи засобів медичного застосування» МОЗ Російської Федерації, Москва

Суть феномену антитілозалежного посилення інфекції (*antibody-dependent enhancement – ADE*) полягає в посиленні інфекційного процесу у присутності антитіл, специфічних до збудника інфекційної хвороби. ADE розвивається в дві стадії: зовнішнє ADE (*extrinsic ADE, eADE*) – вірусоспецифічне антитіло, що утворило комплекс з вірусом за допомогою взаємодії його Fc-фрагмента з рецептором Fc (FcR) і/або з рецепторами комплементу на поверхні фагоцитуючих клітин, підсилюють розповсюдження вірусу по фагоцитуючим клітинам, і внутрішнє ADE (*intrinsic ADE, iADE*) – комплекси «вірусоспецифічних антитіл», що взаємодіють з фагоцитуючою клітиною через Fc-рецептори та рецептори комплементу, запускають сигнальні механізми, блокуючі її антивірусний захист і тим самим сприяють внутрішньоклітинному розмноженню вірусу. Феномен ADE розвивається при інфекційних процесах і у відповідь на вакцинацію й введення імуноглобулінів. У раніше вакцинованої людини він може бути пов'язаний з: 1) неповноцінною імунізацією; 2) особливостями взаємодії збудника інфекційної хвороби з імунною системою людини. Найбільш вірогідний розвиток ADE в осіб, раніше вакцинованих відносно вірусів, збудників інфекційних хвороб, представників родин *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Rhabdoviridae*, *Coronaviridae*, *Retroviridae*, *Parvoviridae*, *Filoviridae*, *Flaviviridae*, *Togaviridae*, *Picornaviridae*, а також збудників туберкульозу. Запропонований алгоритм доклінічних досліджень, що мають на меті виявлення ADE і встановлення його природи.

Ключові слова: антитілозалежне посилення інфекції, вірус Марбург, вірус Ебола, флавівірусна інфекція, вірус Денге, імуноглобулін, ВІЛ, арбовіруси, ентеровірус 71, імунний комплекс, геморагічна гарячка, вірус сказу, ретроелементи, вірус кору, вакцини.

В останнє десятиліття в наукових журналах з'явилася велика кількість публікацій про участь імунної системи людини в патогенезі інфекційних хвороб [1-6]. Провалом закінчилися масштабні клінічні випро-

бування ВІЛ-вакцини, що розробляється фармацевтичним гігантом Merck KGaA у повній відповідності із загальноприйнятими уявленнями про роль Т- і В-систем імунітету в блокуванні інфекційних процесів [7, 8]. Ці та інші дані свідчать про наявність величезних прогалин у знаннях про тонкі механізми функціонування імунної системи людини, що не може не позначатися на ефективності імунобіологічних лікарських препаратів (ІЛП) і результативності їх експертизи. Мета роботи – узагальнити наявні в науковій літературі дані стосовно феномену антитілозалежного посилення інфекції у вакцинованих і перехворілих.

Формування типових уявлень про імунітет. Теорія опсонінів, розроблена А.Е. Райтом і С. Дугласом в 1903 р. [9], примирила ворогуючі між собою фагоцитарну (І.І. Мечников) і гуморальну (Р. Кох, П. Ерліх) теорії імунітету і дала поштовх до її подальшого розвитку на основі уявлень про кооперацію клітинно-гуморальних імунних реакцій. У подальші роки були описані й апробовані імунні реакції і тести з фагоцитуючими клітинами і специфічними антитілами, уточнювався механізм їх взаємодії з антигенами. В 1948 р. А. Фагреус довела, що антитіла синтезуються плазмощитами. Імунологічна роль Т- і В-лімфоцитів встановлена в 1960-х рр., коли було показано, що під впливом антигенів В-клітини перетворюються на плазмощити, а з недиференційованих Т-клітин виникає декілька субпопуляцій, що синтезують специфічні до антигена антитіла. В 1966 р. відкриті цитокіни Т-лімфоцитів, які зумовлюють кооперацію (взаємодію) імунокомпетентних клітин. Сформульована в 1964 р. Н. Йерне і Ф. Бернетом клонально-селекційна теорія імунітету дала вченим розуміння того, яким чином специфічні антитіла можуть накопичуватися в достатньо високій концентрації, щоб ефективно блокувати інфекційний процес. Подібний же механізм встановлений і при формуванні клоноспецифічних Т-клітин [10].

Типова схема імунної відповіді, що склалася в результаті цих досліджень, виглядає таким чином. Макрофаг поглинає (фагоцитує) патогенний мікро-

організм (бактерія, вірус), інактивує його і презентує його Т- і В-лімфоцитам. Зважаючи на відмінності рецепторного апарату В-клітини реагують з одними детермінантами, Т-клітини – з іншими. Отримавши інформацію про антиген від антигенпрезентуючих клітин (макрофаги, що несуть на зовнішній мембрані антигени), Т-хелпери за допомогою імуноцитокінів передають сигнал, що підсилює проліферацію Т- і В-лімфоцитів певних клонів.¹ В-лімфоцити диференціюються до плазмоцитів, а Т-хелпери перетворюються в Т-кілери (Т-ефектори). Плазмоцити синтезують специфічні антитіла, що беруть участь в імунній відповіді в трьох формах: нейтралізації, опсонізації й активації системи комплементу (гуморальна імунна відповідь); Т-кілери руйнують клітини-мішені при безпосередньому контакті (цитотоксична, або клітинна, імунна відповідь). Після первинного контакту з антигеном залишаються клони Т- і В-клітин пам'яті, що зберігають інформацію про нього багато років. При вторинному попаданні цього антигена в організм людини відбувається стимуляція клонів, і вони починають швидко розмножуватися. В-клітини переходять в плазмоцити, що продукують антитіла потрібної специфічності. Т-клітини забезпечують клітинну форму захисту (субпопуляції цитотоксичних Т-клітин і Т-клітин запалення) і беруть участь у формуванні гуморального імунітету – хелперні Т-клітини [10-12].

Відповідно до цієї схеми, імунітет – це несприятливість. Всі гуморальні та клітинні реакції, що розвиваються у відповідь на введення вакцини або розвиток інфекційного процесу, мають захисний характер.

Феномен антитілозалежного посилення інфекції (*antibody-dependent enhancement, ADE*). Феномен ADE вперше описаний R.A. Hawkes в 1964 р. [13], котрий виявив підвищення продукції різних фла-

вірусів (японського енцефаліту, енцефаліту долини Мюррей і ін.) у клітинах курячого ембріона, які вперше експонуються до вірусів, що знаходяться в середовищі з низьким вмістом специфічних антитіл. Далі він навів докази, що збільшення «виходу» вірусу в подібних експериментах спричинене утворенням комплексу «вірус–антитіло» [14]. Ці дані настільки розходилися із загальноприйнятими уявленнями про захисну роль антитіл в інфекційному процесі, що їх порахували артефактами. Проте в кінці 1960-х і на початку 1970-х рр. вже іншими дослідниками виявлена роль ADE в патогенезі тяжких форм геморагічної гарячки, спричиненої вірусом Денге (*dengue virus, DENV*). Було встановлено, що наявність антитіл в сироватці крові реконвалесцента, що залишилися після легко перенесених випадків гарячки Денге, призводить до тяжкого перебігу хвороби, якщо відбулося повторне зараження DENV іншого серотипу [1, 2].

Систематично феномен ADE вивчається з кінця 1980-х рр. [15]. Суть феномену ADE полягає в посиленні інфекційного процесу у присутності антитіл, специфічних до збудника інфекційної хвороби. ADE розвивається в дві стадії:

зовнішнє ADE (*extrinsic ADE, eADE*) – вірусоспецифічне антитіло, що утворило комплекс з вірусом, за допомогою взаємодії його Fc-фрагмента² з рецептором Fc (FCR)³ і/або з рецепторами комплементу на поверхні клітин, що фагоцитують, підсилює розповсюдження вірусу по клітинах, що фагоцитують;

внутрішнє ADE (*intrinsic ADE, iADE*) – комплекси «вірус–специфічне антитіло»⁴, що взаємодіють з фагоцитуючою клітиною через Fc-рецептори і рецептори комплементу, запускають сигнальні механізми, блокуючі її антивірусний захист, і тим самим сприяють внутрішньоклітинному розмноженню вірусу.

¹ Т-хелпери 1 (Th1) – переважно сприяють розвитку клітинної імунної відповіді, активуючи Т-кілери; Т-хелпери 2 (Th2) – активують В-лімфоцити, сприяючи розвитку гуморальної імунної відповіді.

² Fc-фрагмент Ig (фрагмент імуноглобуліну, що кристалізується, *fragment crystallizable region, Fc region*) – кінцева частина молекули імуноглобуліну, яка взаємодіє з Fc-рецептором на поверхні клітини і з деякими білками системи комплементу. Друга частина антитіла називається Fab (від англ. *Fragment antigen binding*) і складається з двох варіабельних ділянок, які визначають специфічність мішені, яку зв'язує антитіло. Fc-фрагменти антитіл одного класу консервативні.

³ Fc-рецептори (Fc receptors) є родиною молекул, кожний член якої розпізнає імуноглобулін одного чи кількох родинних ізотипів. Рецептори цього типу входять до складу суперродини імуноглобулінів. Fc-рецептори для імуноглобулінів присутні на поверхні мононуклеарних лейкоцитів, нейтрофілів, нормальних клітин-кілерів, еозинофілів, базофілів й опастичних клітин. Взаємодіючи з Fc-ділянкою імуноглобулінів різних ізотипів, ці рецептори стимулюють, наприклад, фагоцитоз, протипухлинну цитотоксичну активність і дегрануляцію цих клітин.

⁴ Цей процес відрізняється від утворення імунних комплексів, які приводять до розвитку так званих імунокомплексних хвороб (ревматоїдний артрит, сироваткова хвороба, системний червоний вовчак та ін.), тим, що комплекси «вірусоспецифічне антитіло» не спричиняють прямого пошкодження тканин і органів. Їх патологічна дія проявляється через посилення інфекційного процесу. Більш детально з патогенезом імунокомплексних хвороб можна ознайомитись у монографії Н.А. Константинової [16].

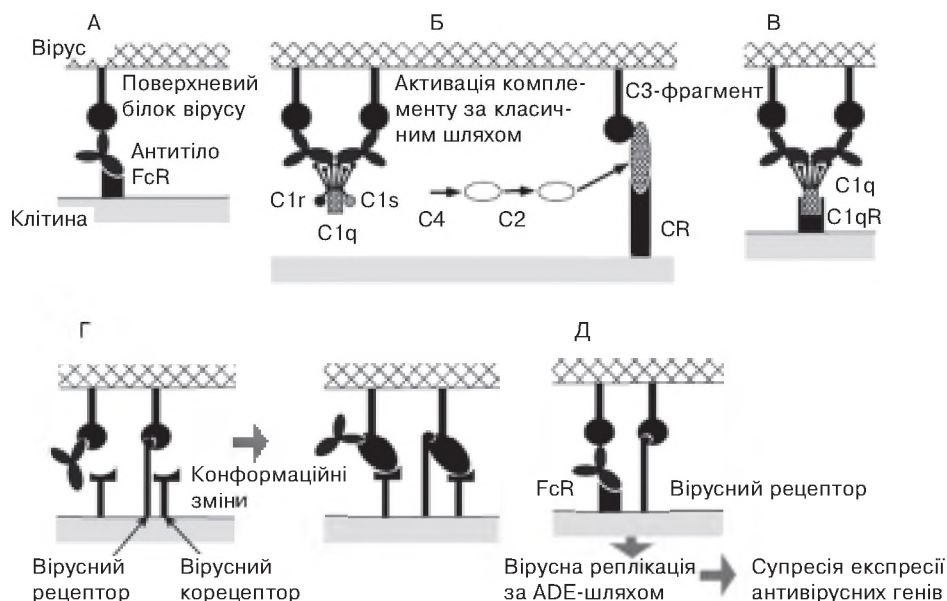
ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

В основному феномен ADE виявляється у відповідь на утворення антитіл ізо типу IgG1 [17]. У людей є три типи рецепторів Fc, які зв'язують IgG: це сіалоглікопротеїни FcγRI, FcγRII і FcγRIII (CD16). FcγRI найбільш представлений на моноцитах/макрофагах людини, і він пов'язує IgG з найбільшою авідністю. Тому йому належить «лідерство» серед інших рецепторів макрофагів у реалізації феномену ADE. ADE, показаний в умовах *in vitro*, не обов'язково відтворюється в умовах *in vivo* [18].

Феномен ADE характерний для інфекційних процесів, що спричиняються вірусами, що мають такі особливості: а) зазвичай вони реплікуються в макрофагах; б) індують продукцію великої кількості антитіл з низькою здатністю до нейтралізації гомологічних вірусів; в) здатні до персистентної інфекції, що характеризується тривалою віремією [19]. Феномен ADE також виявлений при інфекційних процесах, що спричиняються бактерійними патогенами, але вивчений фрагментарно. Наприклад, пороутворювальний токсин золотистого стафілокока – лейкоцидин підсилює свою токсичну дію, якщо в крові людини містяться специфічні до нього антитіла [20]. Такий же ефект викликають моноклональні антитіла до ток-

сину А патогенних клостридій [21]. Є непрямі докази причетності феномену ADE до прогресу туберкульозної інфекції і Ку-гарячки. При аерозольному інфікуванні *M. tuberculosis* мишей 57BL/6, дефіцитних по рецептору FcγRIIb, патологічні зміни у них розвиваються через 30 діб, у інтактних мишей через 20 діб [22]. В умовах *in vitro* показано, що антитіла до *C. burnetii* I фази стимулюють її розмноження в макрофагах ефективніше, ніж антитіла до цього ж мікроорганізму II фази [23, 24].

Можливо, що перший опис ADE залишив Д.К. Заболотний, який спостерігав в 1899 р. у Венчане (Монголія) появу пустульозної форми чуми у хворого з бубонною чумою на п'яту добу після введення протичумної сироватки. Він пояснив це явище приблизно так, як сьогодні тлумачать ADE – антитіла до збудника чуми розповсюдили його по фагоцитуючих клітинах і підсилили інфекційний процес [25]. Можна припустити, що через низьку якість протичумної сироватки, застосованої Д.К. Заболотним, і неналежні умови її зберігання під час експедиції до осередків чуми в Монголії, антитіла до збудника чуми втратили нейтралізуючу дію, але зберегли здатність взаємодіяти з FcR.



Мал. 1. Загальна схема розвитку феномену еADE при вірусних інфекціях. А. Взаємодія між антитілом і FcR на поверхні макрофага. Б. Фрагмент C3 комплементу (компонент комплементу, після приєднання якого весь цей комплекс набуває здатність прилипати до різних частинок і клітин) і рецептор комплементу (*complement receptor*; CR) сприяють приєднанню вірусу до клітини. В. Білки комплементу C1q і C1qr сприяють приєднанню вірусу до клітини (у складі молекули C1q є рецептор для зв'язування з Fc-фрагментом молекули антитіла). Г. Антитіла взаємодіють з рецептор-зв'язуючим сайтом вірусного білка та індуюють його конформаційні зміни, що полегшують злиття вірусу з мембраною. Д. Віруси, що отримали можливість реплікуватися в клітині за допомогою еADE, супресують антивірусні відповіді з боку антивірусних генів клітини [4].

У таблиці 1 узагальнені відомості про вірусні і бактерійні інфекції, які супроводжуються феноменом eADE.

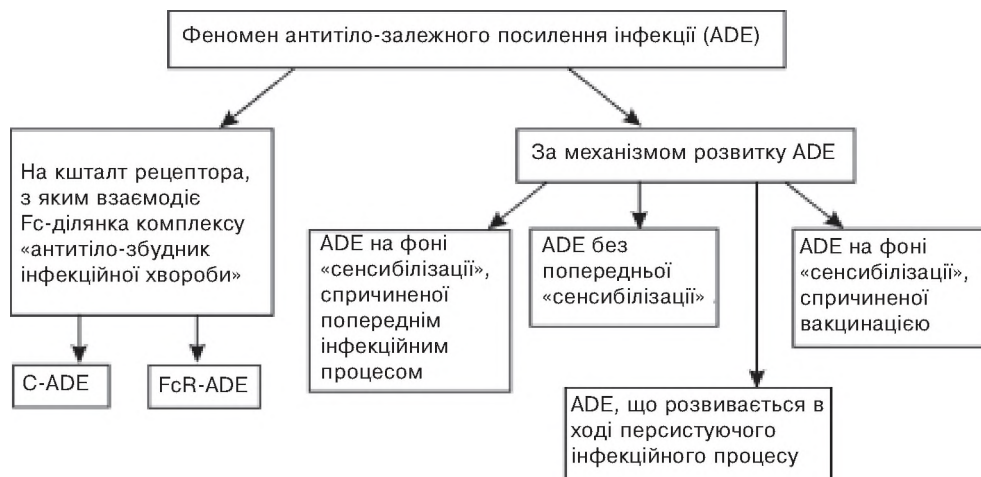
Безоболонковим вірусам (*non-enveloped viruses*), що утворили комплекс із антитілом, здатним взаємодіяти з Fc-рецептором, специфічні рецептори на поверхні клітини-мішені не потрібні [4].

Компонент комплементу C1⁵, зв'язуючи Fc-фрагмент антитіла, ініціює класичний шлях активації комплементу, внаслідок чого активується компонент комплементу C3, що ковалентно (!) зв'язується або з антитілом, або з поверхнею вірусної частинки. Комплекс, що утворився, здатний взаємодіяти з рецепторами комплементу на поверхні клітини за допомогою C3, підсилюючи взаємодію вірусу з клітиною. Альтернативно C1q-субодиниця безпосередньо може перехресно зв'язувати вірусний білок і C1q-рецептори (C1qR) на поверхні клітин, що фагоцитують. Всі перераховані ефекти залежать від концентрації антитіл.

iADE. Поштовхом до досліджень блокуючої дії ADE на антивірусний захист клітини послужили дані, отримані при вивченні причин розвитку хронічних артритів у реконвалесцентів, що перенесли гостру форму хвороби, викликану вірусом Рос Рівер (*Ross River virus*, RRV). Такі артрити можуть тривати до року, роблячи пацієнта на весь цей період непрацездатним. У синовіальній рідині пацієнтів з хронічними артрити виявлені антигени RRV і γ -інтерферон (IFN- γ),

що свідчить про хронічну RRV-інфекцію. При спробі її відтворити на лініях мишачих макрофагів і первинних людських моноцитів/макрофагів⁶ (*primary human monocytes/macrophages*) встановлено, що інкубація RRV з розбавленою специфічною сироваткою приводить: 1) до супресії синтази оксиду азоту 2 (*nitric oxide synthase 2*, NOS2) і, відповідно, до зниження продукції активних радикалів азоту (*reactive nitrogen radical*); 2) припинення експресії генів інтерферон-регулюючого чинника 1 (*interferon regulatory factor 1*, IRF-1) і чинника ядра каппа-В (*nuclear factor- κ B*) і, відповідно, до пригнічення синтезу чинника некрозу пухлин альфа (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) і IFN- γ ; 3) помітного збільшення синтезу інтерлейкіну-10 (*interleukin-10*, IL-10). Лігування Fc γ R з комплексом антитіло-зимозан у присутності RRV не викликало вищеописаного ефекту [46, 47]. Отже, збільшення продукції вірусу клітинами при ADE викликано не тільки збільшенням можливостей для взаємодії вірусу з поверхнею макрофагів, але і пригніченням їх власної системи захисту від вірусів (*innate cellular immunity*) [48].

Класифікація феномену ADE. Наведені дані дозволяють нам запропонувати класифікацію феноменів ADE за двома принципами: за типом рецептора, з яким вірус взаємодіє на поверхні моноцитів/макрофагів (C-ADE і FcR-ADE), і по механізмах розвитку ADE (мал. 2).



Мал. 2. Класифікація ADE.

⁵ C1 – компонент комплементу. Його субодиниця C1q має рецептор для зв'язування з Fc-фрагментом молекули антитіла.

⁶ Моноцити утворюються в кістковому мозку із гемопоетичних стовбурових клітин-попередників. Вони циркулюють в кров'яному руслі 1-3 доби, потім дозрівають в резидентні макрофаги і дендритні клітини. Моноцити – найбільш активні фагоцитуючі клітини периферичної крові.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Таблиця 1

Інфекційні хвороби, що супроводжуються феноменом eADE*

Інфекційна хвороба	Збудник хвороби (родина)	Тип ADE	Примітка	Джерело
1	2	3	4	5
Вірусні інфекції				
ВІЛ/СНІД	<i>Human immunodeficiency virus, HIV, B14</i> (Retroviridae)	FcR-ADE, C-ADE	На ранній стадії інфекції феномен реалізується через V3-петлю gp120 (за типом FcR-ADE). За типом C-ADE феномен починає виявлятися перед клінічним прогресуванням ВІЛ-інфекції	[15, 26, 27]
Інфекційна анемія коней	<i>Equine infectious anemia virus, EIAV</i> (Retroviridae)	FcR-ADE	Показано загострення хвороби у вакцинованих коней і поні, як наслідок присутності антитіл, що індукуються введенням інактивованої цільновіріонної вакцини або рекомбінантної вакцини, отриманої на основі поверхневого глікопротеїну EIAV	[28, 29]
Імунодефіцит кішок	<i>Feline immunodeficiency virus, FIV</i> (Retroviridae)	FcR-ADE	Вакцинація оболонковим рекомбінантним білком вірусу підсилює віремію. Посилення клінічних ознак хвороби у кішок при зростанні титрів антитіл до корового білка (core protein) FIV	[30, 31, 32]
Інфекційний перитоніт кишків	<i>Feline infectious peritonitis virus, FIPV</i> (Coronaviridae)	FcR-ADE	Феномен ADE виявляється при інфікуванні вірусом того ж серотипу, відносно якого була імунна відповідь	[30]
Гарячка Ебола	<i>Bipyc Ebola</i> (Filoviridae)	FcR-ADE, C-ADE	Сироватка, узята від мишей, імунізованих ДНК вакциною з геном поверхневого глікопротеїну вірусу Zaïre, викликає ADE	[33]
Гарячка Марбург	<i>Bipyc Marburg</i> (Filoviridae)	C-ADE	ADE найбільш виражений при інфекції, викликаній вірулентним ізолятом Angola	[3]
Гепатит С	<i>Bipyc гепатиту С</i> (Flaviviridae)	FcR-ADE	ADE розглядається як основна причина, що заважає створенню ефективних вакцин	[34]
Жовта гарячка	<i>Viscerophilus tropicus</i> (Flaviviridae)	FcR-ADE	ADE розглядається як основна причина нейровірулентності вірусу і тяжкого перебігу хвороби. Показаний зв'язок ADE з антитілами до глікопротеїну Е вірусу	[35, 36]
Кір	<i>Measles virus</i> (Paramyxoviridae)	FcR-ADE	ADE викликають антитіла до гемаглютиніну Н. Автори пов'язують з ADE випадки так званого атипового кору, коли він розвивається у раніше вакцинованих людей і перебігає у тяжкій формі	[37]
Енцефаліт Західного Нілу	<i>West Nile virus, WNV</i> (Flaviviridae)	C-ADE	ADE викликають субкласи IgG, з високою афінністю до чинника комплементу C1q	[38]
Енцефаліт долини Мюррей	<i>Murray Valley encephalitis virus, MVEV</i> (Flaviviridae)	Немає даних	Антитіла до вірусу японського енцефаліту в субнейтралізуючих концентраціях збільшують вірусемію і смертність серед мишей, заражених MVEV. Автори виражають побоювання, що програми по вакцинації населення до вірусу японського енцефаліту в тих районах, де одночасно з ним циркулює і MVEV, можуть сприяти розвитку епідемії енцефаліту долини Мюррей	[39]
Гарячка Денге	<i>Dengue virus, DENV, DV</i> (Togaviridae)	FcR-ADE	Геморагічна гарячка розвивається при перехресному інфікуванні будь-яким з серотипів вірусу	[40]
Ентеровірусні інфекції і патологія ЦНС	<i>Human - enterovirus 71, EV71</i> (Picornaviridae)	FcR-ADE	Кореляція між ADE і тяжким перебігом хвороби	[41]
Сказ	<i>Bipyc сказу</i> (Rhabdoviridae)	Немає даних	Антитіла до вірусу підсилюють інфікування макрофагів в умовах <i>in vitro</i> через утворення імунних комплексів. Передбачається зв'язок цього феномену з «ранньою смертю» від сказу у вакцинованих тварин	[34, 42, 43]
Алеутська хвороба норок	<i>Aleutian disease-virus, ADV</i> (Parvoviridae)	FcR-ADE	Комплекс ADV-антитіло осідає на ренальних гломерулярних мембранах або стінках капілярних судин нирок, викликаючи летальний гломерулонефрит	[44]

Таблиця 1 (продовження)

1	2	3	4	5
Бактерійні інфекції				
Стафіло- кокова інфекція	Лейкоцидин Пантон-Валентина (Panton-Valentine leukocidin, PVL) – пороформуючий цитотоксин золотис- того стафілокока (Micrococcaceae)	Немає даних	Антитіла до PVL, присутні в крові більшості людей, підсилюють дію PVL, підвищуючи патогенність PVL-продукуючих <i>S. aureus</i>	[20]
Клостри- діоз	Токсин A, toxin TCDA <i>Clostridium</i> <i>difficile</i> (Clostridiaceae)	FcR-ADE	Моноклональні антитіла до токсину A підсилюють його вражаючу дію	[21]
Туберку- льоз	<i>M. tuberculosis</i> (Mycobacterium tuberculosis complex)	FcR-ADE (імовірно)	У мишей 57BL/6, дефіцитних по рецептору FcγIIb, при аерозольному інфікуванні <i>M. tuberculosis</i> патологічні зміни розвиваються повільніше, ніж у інтактних мишей	[22]
Гарячка Ку	<i>Coxiella burnetii</i> (Rickettsiella)	Немає даних	Антитіла до <i>C. burnetii</i> I фази стимулюють її розмноження в макрофагах	[23]

Перша класифікація зручна для вивчення феномену ADE в умовах *in vitro*, наприклад, для встановлення меж феномену серед близькоспоріднених видів вірусів на клітинах культур тканин, що містять або, навпаки, що не містять Fc- і C1q-рецептори; або при їх блокуванні специфічними mAb (табл. 1). Межі феномену ADE встановлюються за допомогою специфічних сироваток до вірусів близькоспоріднених видів. Друга класифікація – для відтворення ADE в умовах *in vivo* при розробці ІЛП і їх доклінічних і клінічних дослідженнях.

Література

1. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes / [S.B. Halstead, P.S. Mahalingam, M.A. Marovich et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10, N 10. – P. 712-722.
2. Halstead S.B. Immunologic enhancement of Dengue virus replication / S.B. Halstead, J. Chow, N.J. Marchette // Nat. New Biol. – 1973. – V. 243. – P. 24-26.
3. Antibody-dependent enhancement of Marburg virus infection / [E. Nakayama, D. Tomabechi, K. Matsuno et al.] // J. Infect. Dis. – 2011. – V. 204. – P. 978-985.
4. Antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection / [A. Takada, H. Feldmann, T.G. Ksiazek et al.] // J. Virol. – 2003. – Vol. 77, N 13. – P. 7539-7544.
5. Vaccination and Enrollment Are Discontinued in Phase II Trials of Merck's Investigational HIV Vaccine Candidate // News Release (http://www.hvti.org/pdf/FINAL_HIV_Vaccine_Press_Release.pdf).
6. Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses / H. Vennema, A. Poland, J. Foley, N.C. Pedersen // Virology. – 1998. – V. 243, N 1. – P. 150-157.
7. Reed H. Intelligent discussion on HIV vaccine serves as a small consolation for slow progress / H. Reed // Yale J. Biol. – 2011. – V. 84. – P. 153-154.

8. Sekaly R.-P. The failed HIV Merck vaccine study: a step back or a launching point for future vaccine development? / R.-P. Sekaly // J. Exp. Med. – 2008. – Vol. 21, N 1. – P. 7-12.
9. Райт А.Е. Основы вакциноотерапии (теория опсонинів) / А.Е. Райт. – СПб, 1998. – 132 с.
10. Павлович С.А. Основы иммунологии / С.А. Павлович. – М., 1997. – 304 с.
11. Микробиология / А.А. Воробьев, А.С. Быков, Е.П. Пашков и др. – М., 1992. – 366 с.
12. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология / В.Г. Галактионов. – М., 2005. – 288 с.
13. Hawkes R.A. Enhancement of the infectivity of arboviruses by specific antisera produced in domestic fowls / R.A. Hawkes // Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. – 1964. – Vol. 43. – P. 465-482.
14. Hawkes R.A. The enhancement of virus infectivity by antibody / R.A. Hawkes, K.J. Lafferty // Virology. – 1967. – Vol. 33. – P. 250-261.
15. Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1 / [H.I. Thomas, S. Wilson, C.M. O'Tolle et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1996. – Vol. 103. – P. 185-191.
16. Константинова Н.А. Иммуные комплексы и повреждение тканей / Н.А. Константинова. – М., 1996. – 189 с.
17. Epitopic analysis of antigenic determinants on the surface of Dengue-2 virions using monoclonal antibodies / [E.A. Henchal, J.M. McCown, D.S. Burke et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1985. – Vol. 34. – P. 164-169.
18. Kreil T.R. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model / T.R. Kreil, M.M. Eibl // J. Virol. – 1997. – Vol. 71, N 4. – P. 2921-2927.
19. Tirado S.M. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease / S.M. Tirado, K.J. Yoon // Viral Immunol. – 2003. – Vol. 16. – P. 69-86.
20. Yoong P. Enhancement of bacterial virulence by antibody neutralization of immune-activating toxins / P. Yoong // Virulence. – 2010. – Vol. 1, N 5. – P. 409-413.
21. Antibody-enhanced, Fc gamma receptor-mediated endocytosis of *Clostridium difficile* toxin A / [X. He, X. Sun, J. Wang

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- et al.] // *Inf. Immunol.* – 2009. – Vol. 77, N 6. – P. 2294-2303.
22. Fc gamma receptors regulate immune activation and susceptibility during *Mycobacterium tuberculosis* infection / P.J. Maglione, J. Xu, A. Casadevall, J. Chan // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 3329-3338.
23. Reimer L.G. Q Fever / L.G. Reimer // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1993. – Vol. 6, N 3. – P. 193-198.
24. Shannon J. Adaptive immunity to the obligate intracellular pathogen *Coxiella burnetii* / J. Shannon, R. Heinzen // *Immunol. Res.* – 2009. – Vol. 43, N 1-3. – P. 138-148.
25. Заболотный Д.К. Пустулезная форма чумы / Д.К. Заболотный // *Русский архив патологии.* – 1899. – Т. VIII. – С. 239-242.
26. The Fc and not CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells / [J. Homsy, M. Meyer, M. Tateno et al.] // *Science.* – 1989. – Vol. 16, N 244. – P. 1357-1360.
27. Robinson W.E. Antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection / W.E. Robinson, D.C. Montefiori, W.M. Mitchell // *Lancet.* – 1988. – Vol. 9, N 1. – P. 790-794.
28. Efficacy of inactivated whole-virus and subunit vaccines in preventing infection and disease caused by equine infectious anemia virus / [C.J. Issel, D.W. Horohov, D.F. Lea et al.] // *J. Virol.* – 1992. – Vol. 66. – P. 3398-3408.
29. Enhancement of EIAV replication and disease by immunization with a baculovirus-expressed recombinant envelope surface glycoprotein / [S.Z. Wang, K.E. Rushlow, C.J. Issel et al.] // *J. Virol.* – 1994. – Vol. 199. – P. 247-251.
30. Enhancement after feline immunodeficiency virus vaccination / [M.J. Hosie, R. Osborne, G. Reid et al.] // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 1992. – Vol. 35. – P. 191-197.
31. Affinity of anti-GP41 antibody in patients infected with human immunodeficiency virus type I / [M.T. Radkowski, T. Laskus, A. Goch et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 23. – P. 455-458.
32. Antibody-dependent enhancement occurs upon re-infection with the identical serotype virus in feline infectious peritonitis virus infection / [T. Takano, S. Kawakami, S. Yamada et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 70, N 12. – P. 1315-1321.
33. Infectivity enhancing antibodies to Ebola virus glycoprotein / [A. Takada, S. Watanabe, K. Okazaki et al.] // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75, N 5. – P. 2324-2330.
34. Prabhakar B.S. Acute rabies deaths mediated by antibody / B.S. Prabhakar, N. Nathanson // *Nature.* – 1981. – Vol. 290. – P. 5990-5991.
35. Barrett A.D.T. Antibody-mediated early death in vivo after infection with Yellow fever virus / A.D.T. Barrett, A. Gould // *J. Gen. Virol.* – 1986. – Vol. 67. – P. 2539-2542.
36. Gould E.A. Antibody-dependent enhancement of Yellow Fever and Japanese encephalitis virus neurovirulence / E.A. Gould, A. Buckley // *J. Gen. Virol.* – 1989. – Vol. 70. – P. 1605-1608.
37. Immunoglobulin G antibody-mediated enhancement of measles virus infection can bypass the protective antiviral immune response / [I.D. Iankov, M. Pandey, M. Harvey et al.] // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, N 17. – P. 8530-8540.
38. C1q Inhibits antibody-dependent enhancement of Flavivirus infection in vitro and in vivo in an IgG subclass specific manner / [E. Mehliop, C. Ansarah-Sobrinho, S. Johnson et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2007. – Vol. 2, N 6. – P. 417-426.
39. Antibody-dependent enhancement of Murray Valley encephalitis virus virulence in mice / [M.J. Wallace, D.W. Smith, A.K. Broom et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2003. – Vol. 84, N 7. – P. 1723-1728.
40. Lethal antibody enhancement of dengue disease in mice is prevented by Fc modification / [S.J. Balsitis, K.L. Williams, R. Lachica et al.] // *PLoS Pathog.* – 2010. – 6:e1000790.
41. Antibody dependent enhancement infection of Enterovirus 71 *in vitro* and *in vivo* / [J.-F. Han, R. Cao, Y. Deng et al.] // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 8 (<http://www.virologyj.com/content/8/1/106>).
42. Blancou J. A model in mice for the study of the early death phenomenon after vaccination and challenge with rabies virus / J. Blancou, B. Andrai, L. Andrai // *J. Gen. Virol.* – 1980. – Vol. 50. – P. 433-435.
43. King A.A. Antibody-mediated enhancement of rabies virus infection in a mouse macrophage cell line (P388D1) / A.A. King, J.J. Sands, J.S. Porterfield // *J. Gen. Virol.* – 1984. – Vol. 65. – P. 1091-1093.
44. Porter A.D. The pathogenesis of Aleutian disease of mink. II. Enhancement of tissue lesions following the administration of a killed virus vaccine or passive antibody / A.D. Porter, A.E. Larsen, H.G. Porter // *J. Immunol.* – 1972. – Vol. 109. – P. 1-7.
45. Супотницький М.В. Феномен антителозависимого усиления инфекции при доклиническом изучении иммунобиологических лекарственных препаратов / М.В. Супотницький // *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая* / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 177-185.
46. Lidbury B.A. Specific ablation of antiviral gene expression in macrophages by antibody-dependent enhancement of Ross River virus infection / B.A. Lidbury, S. Mahalingam // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74. – P. 8376-8381.
47. Linn M.L. Antibody-dependent enhancement and persistence in macrophages of an arbovirus associated with arthritis / M.L. Linn, G. Aaskov, A. Suhrbier // *J. Gen. Virol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 407-411.
48. Ubol S. How innate immune mechanisms contribute to antibody-enhanced viral infections / S. Ubol, S.B. Halstead // *Clin. Vac. Immunol.* – 2010. – Vol. 17, N 12. – P. 1829-1835.

THE PHENOMENON OF ANTIBODY-DEPENDENT ENHANCEMENT OF INFECTION IN VACCINATED AND CONVALESCENTS

O.M. Mironov, M.V. Supotnitsky, O.V. Lebedynska

SUMMARY. *The essence of the antibody-dependent enhancement (ADE) of infection phenomenon is that the infectious process increases in the presence of antibodies, specific to the infectious agents. ADE has two stages of development: external ADE (extrinsic ADE, eADE) – a virus-specific antibody forms an antibody-virus complex, by it's Fc-fragment interaction with Fc-receptor-Fc (FcR) and/or with complement's receptors on the surface of phagocytic cells, it increases viral shedding by phagocytic cells, and inner ADE (intrinsic ADE, iADE) – «Virus-specific antibody» complexes which interact with phagocytic cells via Fc-receptors and*

complement's receptors, triggering signaling mechanisms which block it's antivirus protection and thereby promote the intracellular virus replication. The phenomenon of ADE develops under the condition of infectious processes and as a response to vaccination and immunoglobulin administration. In previously vaccinated person it may be related to: 1) inadequate immunization, 2) features of interaction between the infectious agent and human immune system. The data provided in the article shows that the immunity is not always resistance. Not all the immune reactions to vaccination or an infectious process are defensive. Therefore it is necessary to

develop methods of research allowing to detect the possibility of ADE to vaccination or administration of specific immunoglobulins during the pre-clinical studies.

Key words: *antibody-dependent enhancement, Marburg virus, Ebola virus, flavivirus infection, dengue virus, immunoglobulin, HIV, arboviruses, enterovirus 71, immune complexes, haemorrhagic fever, rabies virus, retroelements, measles virus, vaccines.*

Отримано 12.09.2013 р.

(Продовження в № 1'2014)

© Морозова О.В., 2013
УДК 576.809.7

О.В. Морозова

МІКРОБНИЙ ФАКТОР У ПРОБЛЕМІ ХРОНІЗАЦІЇ ТА ПЕРСИСТЕНІЗАЦІЇ ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Викладені сучасні уявлення про механізм хронізації й персистенції інфекційного процесу та роль у ньому різних адаптаційних структурно-функціональних змін збудників, що забезпечують їм стійкість до захисних механізмів хазяїна та антибактерійних препаратів.

Ключові слова: *інфекційний процес, хронізація, персистенція.*

На тлі інтенсивного розвитку сучасних медичних технологій постійно збільшується кількість пацієнтів з різним ступенем порушення механізмів протиінфекційної резистентності, що стимулює селекцію мікроорганізмів з новим набором детермінант, який забезпечує їм адаптацію патогенів до різних несприятливих факторів. Поява таких мікроорганізмів призводить до виникнення клінічних проблем [1].

Виходячи з постулату, що сутність інфекційного процесу відкривається лише у взаємодії мікро- і макроорганізму, можна вважати, що в процесі взаємодії інфекту з хазяїном мікроорганізм займає свою активну позицію, спрямовану на виживання виду. Тому феномен виживання бактерій в макроорганізмі ос-

таннім часом широко обговорюється з огляду на нові відомості про бактеріоносійство, зростання частки хронічних, персистентних інфекцій, а, головне, складнощів їх діагностики та лікування [2, 3].

Дослідження в цьому напрямку ґрунтуються на різних точках зору, пріоритетною з яких є визнання феномену персистенції збудників з позиції протидіючих механізмів у системі «паразит-хазяїн» [4].

Патогени справляються з «захисною» реакцією макроорганізму завдяки антигенним змінам, виживанню в інфекційних гранульомах, жовчі, стійкості до антимікробних препаратів і т.ін. У свою чергу, мікроорганізм, який паразитує, змушує хазяїна адаптуватися до його нових змін за рахунок своїх захисних систем. Одним з результатів такого конфлікту між симбіонтами може бути захворювання хазяїна [3].

Після виникнення хвороби дуже важливе розуміння подальшої долі причинного фактора. Однак у цьому питанні серед дослідників єдина думка відсутня.

Одні, прихильники «критичної» теорії причинного фактора (теорія «hit-and-run»), вважають причину чисто пусковим механізмом патологічного процесу, який автоматично продовжує прогресувати за своїми

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

внутрішніми законами, без участі причини. Інші дослідники наводять досить аргументовані докази на користь «персистенції» причинного фактора протягом всієї хвороби [5].

Згідно з визначенням McDermott, «мікробна персистенція в широкому сенсі означає здатність мікробів переживати в цьому небезпечному світі» (цитовано за О.В. Бухаріним) [6].

Персистенцію мікроорганізмів, на думку О.В. Бухаріна, слід розглядати як «... форму симбіозу протаеукаріотів, що характеризується тривалим стійким існуванням «симбіотиків». В умовах інфекції це положення знаходить відображення у формуванні бактеріоносійства, персистентних інфекцій, хронізації процесу, коли збуднику вдається забезпечити собі збереження (переживання) в організмі хазяїна [5].

Доказом тому є численні дані про тривале персистування в організмі вірусів гепатиту, герпесу та інших інфектів, роль яких не обмежується запуском патологічного процесу, а продовжується в прогресуванні і загостренні хвороби. Це за умови, що організм завжди прагне до елімінації мікроорганізмів, наслідком якої є одужання.

Можна вважати, що при освоєнні бактеріями екологічної ніші при блокуванні захисних механізмів хазяїна, певну роль відіграють структурно-функціональні особливості бактерійної клітини, яку вона набуває в процесі адаптації до мінливих умов екологічного середовища. В останні роки накопичилося достатньо факторів, що свідчать про роль різних властивостей бактерій у формуванні тривалого виживання патогенів у макроорганізмі [7-9].

Спектр механізмів бактерійного виживання при інфекції може бути найрізноманітнішим: продукція секретуючих факторів, інактивуючих захист хазяїна, антигенна мімікрія, формування L-форм з порушенням клітинної стінки бактерій, некультурабельних мікроорганізмів, біоплівки і т.ін.

У даний час однією з гіпотез щодо спектру механізмів бактерійного виживання є здатність мікробних патогенів регулювати процес апоптозу, тобто запрограмованої форми клітинної загибелі. В умовах інфекційного процесу апоптоз, як правило, виконує функцію захисту макроорганізму за рахунок загибелі і подальшої елімінації з організму інфікованих клітин, тим самим запобігаючи поширенню інфекції. Однак на прикладі сальмонельозу слід зазначити, що сальмонели як внутрішньоклітинні паразити в умовах інфікування організму «скасовують» клітинну загибель, підтримуючи життя клітин хазяїна і тим самим сприяючи виживанню і персистуванню збудника» [5]. Чи можна вважати, що швидше за все патоген виживає в рівноважному стані (розмноженні і заги-

белі) за аналогією зі стаціонарною фазою розмноження культур *in vitro*.

Виходячи з цього випливає, що взаємини паразита і хазяїна динамічні. Паразитуючий мікроорганізм змінюється під впливом різних несприятливих для нього факторів, а хазяїн, у свою чергу, адаптується до паразиту за рахунок своїх захисних систем, ставлячи одночасно нові проблеми виживання з позицій популяційного підходу.

Згідно сучасних уявлень, мікробну клітину, що знаходиться як в організмі хазяїна, так і в зовнішньому середовищі, слід розглядати як багатоклітинний організм [10].

Дослідження останнього десятиліття показали, що більшість бактерій існують в природних екосистемах не як вільно циркулюючі планктонні клітини, а у вигляді специфічних високоорганізованих спільнот зі складною колоніальною організацією, які можна розглядати як функціональний аналог багатоклітинного організму. «Освіта» бактерійних «соціумів» відбувається на поверхнях різного походження як у природі, так і в організмі хазяїна. В останні роки опубліковано ряд серйозних оглядових статей з біокомунікації. Вважається, що бактерії, стикаючись з екологічними «стресами», зокрема з різними фізико-хімічними впливами, формують складні просторові організації – колонії (*patterns*) як спосіб виживання в несприятливих умовах [1].

Такий спосіб існування бактерій створює серйозні проблеми в медичній практиці. Встановлено, що багато хронічних і персистентних інфекцій обумовлені здатністю бактерій протистояти факторам імунного захисту організму, дії антибіотиків, антисептиків, дезінфектантів, високій температурі, УФ-опроміненню за рахунок набуття біологічних властивостей, спрямованих на інактивацію механізмів резистентності хазяїна.

Колонії всіх видів бактерій демонструють здатність до клітинного диференціювання і багатоклітинної організації. Ця здатність найбільш очевидно проявляється під час зростання бактерій в їх природних місцях існування, де вони формують різні багатоклітинні структури (біоплівки, бактерійні мати та ін.). Розвиток біопліткових спільнот – одна зі стратегій виживання бактерій в організмі інфікованого хворого і в навколишньому середовищі. У складі біопліток клітини бактерій об'єднані складними міжклітинними зв'язками, що дозволяє популяцію біопліткових бактерій розглядати як функціональний аналог багатоклітинного організму. На моделі 14 штамів *Salmonella typhimurium*, наприклад, доведена здатність формування біоплівки у всіх вивчених штамів. Але в даному випадку особливий інтерес

представляють спостереження, що у складі сформованих біоплівки виявлялися як активно метаболізуючі бактерії, так і форми, що не культивуються [1].

Під впливом різних несприятливих факторів може відбуватися часткова або повна втрата ригідної клітинної стінки мікробної клітини, що призводить до формування цілком життєздатних L-форм, які активно розмножуються. Патогенні потенції L-форм бактерій диференціюються залежно від їх здатності реверсувати в бактерійну форму. У нестабільних L-форм патогенні потенції обумовлені структурними функціональними здібностями їх цитоплазматичної мембрани і цитоплазми. Патогенний ефект, викликаний ними, носить тривалий і атипичний характер, подібний з патогенним ефектом, викликаним бактерійною формою. Нестабільні L-форми бактерій, персистуючи в організмі в період ремісії, можуть реверсувати в бактерійну форму з початковим ступенем вірулентності, набуваючи при цьому високої резистентності до антибіотиків та інших агентів, які діють на певні ланки біосинтезу клітинної стінки. Реверсія в бактерійну форму обумовлює генез рецидивів [11].

Відновлення морфологічних варіантів і фізіологічних особливостей початкового виду бактерій залежить від стабільності культур в L-формі. Поряд з культурами, що повністю відновили ознаки первісного штаму, відзначається реверсія з втратою старої або появою нової ознаки.

Характерною особливістю ревертантів з L-форм бактерій є схильність їх до подальшої L-трансформації. Разом з тим, поперемінне існування бактерійних культур в L-формі та бактерійній веде до повної втрати ознак вихідного виду із збереженням факторів патогенності [12].

Викладене свідчить не тільки про патогенетичну значущість збудників у L-формі, а й роль у формуванні атипичних форм бактерій з спадково закріпленими ознаками, що не відповідають початковим видам.

Поняття «соціуму» або «відчуття кворуму» (*Quorum sensing*) означає сприйняття мікробними клітинами змін середовища, які настають при досягненні культурою порогової чисельності, і реакцію на ці зміни [13].

Розкрито механізми та визначено фактори міжклітинної комунікації, що залежать від щільності популяції. Описані процеси перебігають лише при досить високій щільності популяції і прояви їх можуть бути найрізноманітнішими.

Відомо, що мікроорганізми гнучко адаптуються до мінливих умов зовнішнього середовища. В одних випадках – за рахунок здатності включати спеціальні генетичні програми переживання в несприятливих умовах шляхом утворення спеціалізованих структур (спори, цисти). В інших же, залишаючись вегетатив-

ними клітинами із зниженою метаболічною активністю, переходять в особливий VBNC (*viable but not cultivated*) стан – життєздатний, але який не культивується. На жаль, існування таких форм обговорюється, але залишається за рамками загальноприйнятих методів дослідження. Висіви на щільні і рідкі поживні середовища не дозволяють їх виявити. Однак доведена можливість реверсії таких бактерій в нормальні культивовані клітини (холерний вібріон, кампілобактерії, сальмонели та ін.) [14].

Форми патогенних бактерій, які не культивуються, сильно відрізняються за морфологічними і біохімічними властивостями. Існуванням таких форм, які перебувають у спокої, можна пояснити періодично виникаючі рецидиви хвороби у практично вилікуваних хворих.

Доведено, що, наприклад, *M. tuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* в тканинах утворюють нетипові кокоподібні форми. Передбачається, що вони утворюються у відповідь на вплив лікарських препаратів і, мабуть, є спочиваючими клітинами, стійкими до дії антибіотиків. Можливо, форми бактерій можуть бути активовані якимись специфічними факторами, роль яких, ймовірно, можуть виконувати цитокіни хазяїна. Так, ріст клітин *M. tuberculosis* і *M. avium* усередині макрофагів значно прискорювався у присутності епідермального ростового фактору. Це дозволяє вважати, що специфічні бактерійні цитокіни відіграють істотну роль як в утворенні форм, які перебувають у спокої, так і їх відновленні на активні клітини, які діляться [14].

Таким чином, як утворення біоплівки, так і перехід в некультурабельний стан, L-форми або інші зміни для бактерій є стратегічними процесами, необхідними для підтримки життєздатності патогенів та захисту їх від небажаних факторів зовнішнього середовища. Такий спосіб існування бактерій по суті є однією з причин хронізації інфекційного процесу.

Від своєрідності структури, генетичної інформації і зростання конкретних мікроорганізмів залежить кінцевий результат лікування бактерійних інфекційних захворювань. Зумовлено це тим, що бактерії використовують реакції кворум-сенсингу як один з механізмів резистентності до антибактерійних препаратів, імунітету, синтезу факторів вірулентності і т. ін. Тому, з точки зору впливу на інфекційний процес змінених атипичних мікробних агентів, слід зазначити такі явища:

- стимуляція росту мікроорганізмів;
- кон'югація з перенесенням плазмід у споріднених видів;
- синтез екзоферментів та інших факторів вірулентності;

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- підвищення стійкості бактерій до антибактерійних препаратів.

Вивчення механізмів таких реакцій відкриває нові можливості для запобігання і лікування хвороб, викликаних атипovими мікробними агентами, а також дозволяє по іншому поглянути на складний комплекс міжвидових бактерійних взаємодій у природних місцях існування бактерій. З одного боку, це особливості організму хворого, з іншого – своєрідність біологічних властивостей збудників.

Таким чином, зміна структури інфекційної патології ряду захворювань відображає високі адаптаційні здатності патогенів щодо своїх хазяїв. Про це свідчить збільшення числа хворих з атипovими формами інфекції, хронізації та персистенції інфекційного процесу.

Накопичені за останні десятиліття факти свідчать про те, що раціональна терапія, діагностика інфекційних захворювань не можуть надалі вдосконалюватися без урахування існування збудника в стійкій до дії антибактерійних препаратів формі, не доступній для звичайної лабораторної діагностики, тривало персистуючих в організмі хворого.

Тому використання інфектологічного підходу в системі «паразит-хазяїн» відкриває перспективи в плані з'ясування патологічної значущості персистентного потенціалу мікроорганізмів з атипovими властивостями, що забезпечує їх стійкість до різних механізмів антиінфекційного захисту.

Висновок

Зміна структури ряду інфекційних захворювань у бік збільшення питомої ваги хворих з атипovим перебігом інфекції, хронізацією та персистенцією інфекційного процесу відображає високі адаптаційні здатності патогенів щодо своїх хазяїв і вимагає нових підходів до їх діагностики, лікування та профілактики.

Література

1. Способность к формированию биопленок в искусственных системах у различных штаммов *Salmonella typhimurium* / [Ю.М. Романова, Н.В. Алексеева, Т.А. Смирнова и др.] // Журн. микробиол. – 2006. – № 4 – С. 38-42.
2. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий / О.В. Бухарин. – М.: Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 1999. – 365 с.
3. Бухарин О.В. Персистенция бактериальных патогенов как физиологический феномен / О.В. Бухарин // Вестник Московского ун-та, сер. 16, Биология. – 2008. – С. 1-6.

4. Casadevall A. Host-pathogen interactions: the basic concepts of microbial commensalisms, colonization, infection and disease / A. Casadevall, L. Pirofski // Infection and Immunity. – 2000. – Vol. 68. – P. 6511-6518.

5. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий: теория и практика / О.В. Бухарин // Журн. микробиол. – 2006. – № 4. – С. 4-7.

6. Механизмы выживания бактерий / О.В. Бухарин, А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова, Г.И. Эль-Регистан. – М.: Медицина, 2005. – 367 с.

7. Вальшев А.В. Факторы персистенции энтеробактерий и влияние на них пробиотиков при дисбактериозе кишечника: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.В. Вальшев. – Оренбург, 1997. – 18 с.

8. Bogdan C. How do protozoan parasites survive inside macrophages? / C. Bogdan, M. Rollinghoff // Parasitol. Today. – 1999. – Vol. 15. – P. 22-28.

9. Medina E. Intracellular survival of *Streptococcus pyogenes* in polymorphonuclear cells results in increased bacterial virulence / E. Medina, M. Rohde, G.S. Chhatwals // Infection and Immunity. – 2003. – Vol. 71. – P. 5376-5380.

10. Олескин А.В. Колониальная организация и межклеточная коммуникация микроорганизмов / А.В. Олескин, И.В. Ботвинко, Е.А. Цавкелова // Микробиология. – 2000. – Т. 69, № 3. – С. 309-327.

11. Тимаков В.Д. Измененные формы микроорганизмов в патологии человека / В.Д. Тимаков, В.С. Левашов // Сов. медицина. – 1972. – № 4. – С. 3-6.

12. Тимаков В.Д. Л-формы бактерий и семейство *Mycoplasmataceae* в патологии / В.Д. Тимаков, Г.Я. Каган. – М.: Медицина, 1973. – 350 с.

13. Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий / В.Д. Грузина // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, № 10. – С. 32-39.

14. Романова Ю.М. Цитокины – возможные активные факторы роста патогенных бактерий / Ю.М. Романова, А.Л. Гинцбург // Вестник РАМУ, 2000. – т. 1. – С. 13-17.

MICROBIAL FACTOR IN THE PROBLEM OF CHRONIC AND PERSISTENT INFECTIOUS PROCESS

O.V. Morozova

SUMMARY. In these article presents modern concepts on the mechanism of chronic and persistentnyy infectious process and the role of various adaptation structural-functional changes of agents, providing them resistance to the protective mechanisms of the host and the antibacterial drugs.

Key words: infectious process, becomes chronic, persistentny.

Отримано 2.08.2013 р.

І.І. Незгода, О.С. Онофрійчук, Л.П. Холод

СИНДРОМ НЕЗЕЛОФА В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ІНФЕКЦІОНІСТА

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Розглянуто особливості клінічного перебігу синдрому вродженої комбінованої імунної недостатності (синдром Незелофа). Встановлено, що цей синдром супроводжується відповідними морфологічними змінами в органах-мішенях: тимусі, лімфатичних вузлах, лімфоїдній тканині травного каналу, підшлунковій залозі. Перебіг і прогноз при цьому комбінованому імунodefіциті несприятливий.

Ключові слова: вроджений імунodefіцит, клітинний імунітет, імуноглобуліни.

Синдром Незелофа (лімфоцитарна дисгенезія, нормоплазмoцитарна нормoгаммаглобулінемічна аплазія, алімфоцитоз Незелофа) – це синдром комбінованої імунної недостатності, характеризується глибокими порушеннями реакцій клітинного імунітету з переважним дефектом тимусзалежного імунітету, що проявляється лімфопенією і дисплазією вилочкової залози при нормальному чи майже нормальному рівні імуноглобулінів [1, 2]. Вперше даний синдром описаний в 1964 році С. Nezelof та співавторами у 14-річного хлопчика з тяжким інфекційним процесом, лімфопенією, але нормальним рівнем імуноглобулінів крові.

Розрізняють декілька варіантів синдрому Незелофа: ретикулярна дисгенезія, синдром «швейцарський тип», синдром с дефіцитом аденозиндезамінази, Незелофа синдром с первинним ураженням тканини тимуса [1, 3-6].

Зазначений синдром передається по спадковості за автосомно-рецесивним типом з частотою 1:20000-50000 новонароджених. Уражаються особи як жіночої, так і чоловічої статі. Відмічається патогенетичний зв'язок з дефектом різних форм Т- і В-клітин, тобто дефект розвитку тимусу приводить, ймовірно, до дефекту різних форм Т-клітин, а це, в свою чергу, сприяє інактивації В-клітин і всієї системи плазматичних клітин. При цьому завжди спостерігається нормальна кількість імуноглобулінів, можливе їх зменшення із зменшенням здатності продукувати антитіла. Інколи це

зменшення імуноглобулінів носить вибіркового характеру.

Клінічно при цьому дефіциті відмічається довша продовжуваність життя дітей, ніж при швейцарському типі.

За даними деяких авторів [1, 2], цей синдром є варіантом комбінованого імунodefіциту. Первинний імунний дефект знаходиться, ймовірно, в стовбурових клітинах кісткового мозку. При патологоанатомічному дослідженні визначається дисплазія тимуса, відсутність тілець Гассаля, лімфоїдна гіпоплазія з недостатнім диференціюванням мозкової і кіркової речовини [4, 5, 7-10].

Клінічно синдром Незелофа характеризується підвищеною сприйнятливістю до внутрішньоклітинних патогенів бактерійної (мікобактерії, сальмонели, лістерії), грибкової (кандиди, нокардії, криптококи), вірусної (герпесвіруси, ротавіруси, аденовіруси, ентеровіруси), протозойної (пневмоцисти, криптоспориції) природи і проявляється тяжкими рецидивуючими інфекціями з раннього віку: кандидозом слизових оболонок, захворюваннями дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сепсисом. Захворювання часто супроводжується водянистими діареями в результаті непереносимості лактози і сахарози. Інколи розвивається ціліакоподібний синдром з помірно вираженою стеатореєю та мальабсорбцією. В деяких випадках синдром комбінується з порушенням формування хряща довгих трубчастих кісток, що приводить до затримки їх росту і утворенням коротких кінцівок [2, 6, 7]. Захворювання проявляється в ранньому дитячому віці. Характеризується затримкою розвитку дитини, його росту і маси тіла. Перебіг і прогноз при цьому комбінованому імунodefіциті несприятливий.

Діагноз підтверджується при імунологічному дослідженні. Характерні лімфопенія в периферійній крові, різке зменшення Т-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8) та зниження їх функціональної активності (РБТЛ, СКЛ). Рівень В-лімфоцитів та сироваткових імуноглобулінів у нормі чи дещо знижений. Продукція специфічних

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

антитіл частіше пригнічена. Фагоцитарна функція нейтрофілів при такій патології не змінена або ж дещо підвищена. При обстеженні можливий агранулоцитоз з відсутністю лімфоцитів в крові, нейтропенія та інші варіанти змін Т- і В-лімфоцитів [2, 6, 7].

Даний синдром слід диференціювати з синдромом Ді Джорджі, Брутона, вторинними імунodefіцитами та аналогічною клінікою рецидивуючих інфекцій у дітей, з тяжкою білково-калорійною недостатністю, захворюваннями, що супроводжуються білковим дефіцитом з втратами білка.

Для лікування застосовуються лікарські засоби, що сприяють дозріванню Т-клітин (тималін, Т-активін та ін.), а також замісна терапія (концентрований імуноглобулін, плазма крові). Благоприємний ефект відмічається при пересадці кісткового мозку.

Наводимо власне спостереження за хворим, якому було встановлено діагноз синдрому Незелофа.

Дитина О., 7 міс., ушпиталена до обласної дитячої клінічної інфекційної лікарні (ОКДІЛ) м. Вінниці 13.06.12. Із анамнезу життя відомо, що хлопчик від I вагітності, I строкових пологів, маса тіла при народженні 2900,0, ріст 49 см, закричав відразу, оцінка по шкалі Апгар 8б. Вагітність, пологи та післяпологовий період перебігали без ускладнень. Не щеплений у зв'язку з відмовою матері. Встановлено, що дитина з 1 міс. перебувала на штучному вигодовуванні, отримувала суміш «НАН». У зв'язку з непереносимістю суміші мати намагалась давати дитині коров'яче та козяче молоко, яке вона погано їла, тому з 5-місячного віку переведена на супи. Хлопчик виховувався в неблагополучній сім'ї, де мати нехтувала оглядами лікарів, тому динаміку маси тіла встановити неможливо. У віці 4 міс. оглянутий лікарем-педіатром, який діагностував ексудативно-катаральний діатез, рахіт II ст.

Зі слів матері, хлопчик захворів 06.06.12, коли став неспокійним, підвищилась температура до 37,0 °C, з'явились рідкі випорожнення до 3 разів за добу. Дані симптоми зберігались 7.06 та 8.06.12. 9.06.12 у дитини відмічалось блювання 2-3 рази на добу. Стан хворого поступово погіршувався. 12.06.12 в 11²⁰ мати звернулась до центральної районної лікарні, де була госпіталізована з діагнозом: Гострий гастроентерит, тяжкий перебіг. 13.06.12 о 12¹⁵ в зв'язку з тяжкістю стану та відсутністю динаміки хворий переведений для подальшого лікування до ОКДІЛ м. Вінниці з діагнозом: Гострий гастроентерит, тяжкий перебіг. Токсико-ексикоз II ступеня, ізотонічний тип зневоднення. Вроджена ферментопатія. Гіпотрофія III ст.

При поступленні дитини до обласного стаціонару стан розцінено як тяжкий, в свідомості, дуже мля-

ва. Вогнищева та менінгеальна симптоматика не ви-значалась. Велике тім'ячко 1,5×1,5 см. Шкірні покриви бліді з ціанотичним відтінком, холодні на дотик, сухі, висипки немає. Видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Періодично спостерігалось аритмічне дихання. Аускультативно вислуховувалось жорстке дихання, хрипів не було. Тони серця ритмічні, ослаблені. Живіт піддутий, доступний пальпації. Паренхіматозні органи не збільшені. При пальпації шлунково-кишкового тракту відмічалось буркотіння. При поступленні випорожнень не було, сечовиділення достатнє. Після огляду консилиумом виставлено діагноз: Гостра кишкова інфекція, ймовірно сальмонельозної етіології, гастроінтестинальна форма, тяжкий перебіг. Парез кишечника II ст. Токсико-ексикоз III ст. Токсичне ураження паренхіматозних органів. Вроджена ферментопатія. Гіпотрофія III ст. Лікування призначено у відповідності до протоколів лікування хворих з інвазивною діареєю: цефантрал 150 мг/кг, ципролет 10 мг/кг, біфіформ, атоксил, вітаміни групи В, С, кокарбоксілазу, рибоксин. Інфузійна терапія проводилась із розрахунку 150 мл/кг з включенням 10 % альбуміну, рефортану в дозі 10 мл/кг, препаратів калію 3 ммоль/кг, преднізолону 5 мг/кг. Введення дофаміну здійснювалось через перфузор із розрахунку 5 мкг/кг/хв. Дитина знаходилась на кисневій підтримці протягом всього періоду перебування в стаціонарі.

В плані обстеження передбачено загальноклінічні та біохімічні дослідження. Призначено бактеріологічне обстеження на кишкову групу патогенних та умовно-патогенних збудників.

При лабораторному обстеженні виявлено: загальний аналіз крові від 13.06.12 о 12⁵⁰ – гемоглобін 134 г/л, еритроцити $4,2 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник 1,0, лейкоцити $8,1 \times 10^9$ /л. У формулі крові відмічались: паличкоядерні 10 %, сегментоядерні 58 %, лімфоцити 30 %, моноцити 2 %; ШОЕ 6 мм/год; тромбоцити 168×10^9 /л. При повторному аналізі крові від 13.06.12 о 18⁰⁰ спостерігались такі зміни: гемоглобін 94 г/л, еритроцити $2,7 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник 1,0, лейкоцити $10,0 \times 10^9$ /л. У формулі крові: паличкоядерні 24 %, сегментоядерні нейтрофіли 48 %, лімфоцити 25 %, моноцити 3 %; ШОЕ 3 мм/год; тромбоцити 135×10^9 /л.

При біохімічному обстеженні виявлено гіпокаліємію 2,3 ммоль/л, підвищений рівень цукру до 13 ммоль/л. Показники фільтраційної здатності нирок були в межах норми. Загальний білірубін 8,6 мкмоль/л (прямий 1,71, непрямий 6,89), тимолова проба 3,66 од., АлАТ 0,25 ммоль/(л×год), АсАТ 0,5 ммоль/(л×год).

Стан хворого прогресивно погіршувався, в зв'язку з чим переведений на штучну вентиляцію легень і через 8 год 45 хв, незважаючи на проведення реанімаційних заходів, констатовано смерть (13.06.12 о 21⁰⁰).

Діагноз заключний: Основний: Гостра кишкова інфекція, ймовірно сальмонельозної етіології, гастроінтестинальна форма, тяжкий перебіг.

Ускладнення: Гіповолемічний шок, гостра серцево-судинна недостатність за лівошлуночковим типом. Гостра ниркова недостатність, фаза анурії.

Супутній: Вроджена ферментопатія. Гіпотрофія III ст.

Труп дитини було направлено на патологоанатомічне дослідження. Після ретельного вивчення макрпрепаратів і проведення гістологічного дослідження виставлений патологоанатомічний діагноз:

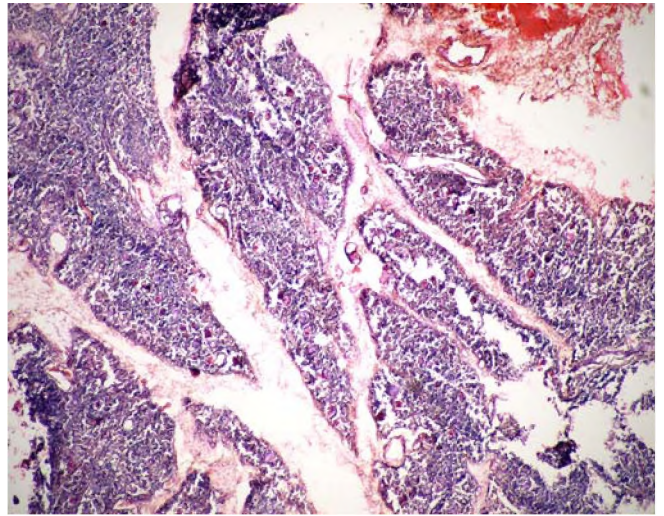
А) основний – комбінований поєднаний: Множинні вроджені вади кількох систем: вроджений комбінований імуннодефіцит з наявністю В-лімфоцитів (синдром Незелофа), ферментопатія, ендокринопатія, гіпоплазія наднирників, гіперплазія щитоподібної залози, гіперплазія острівців Лангерганса з дисплазією паренхіми підшлункової залози.

Б) Гіпотрофія III ст. Сепсис, септицемія невстановленої етіології: гострий катарально-десквамативний гастроентероколіт (*Enterobacter aerogenes* 10⁶ КУО/мл), дрібновогнищевий міокардит, нефрит, енцефаліт з вогнищами енцефаломалії, міозит діафрагми. Анемія. Дистрофія паренхіматозних органів. Асцит 80 мл. набряк та набрякання головного мозку з дислокацією у великий потиличний отвір.

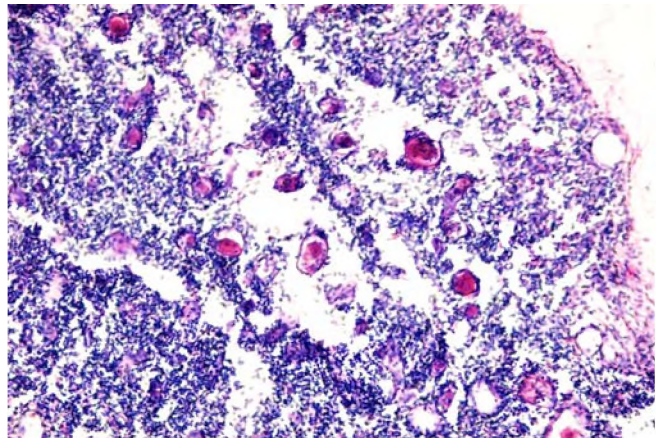
При патологоанатомічному дослідженні виявлене зменшення тимусу в розмірах, драглистої консистенції, сірувато-білого кольору, по правому краю з субкапсулярним просякненням кров'ю. Гістологічно спостерігалась різко виражена гіпоплазія лімфоїдної тканини зі зкупченням дрібних тимічних тілець у центрах часток, деякі – з ороговінням. Визначались лейкостази у судинах та крововиливи у капсулі (мал. 1, 2).

Лімфатичні вузли дрібні, сіруваті, дряблі. При гістологічному дослідженні виявлено лімфоїдне спустошення Т-зон з різко вираженою плазматизацією (мал. 3, 4).

Слизова оболонка шлунково-кишкового тракту сірувато-синюшного кольору, тьмяна, слабо-складчаста. Шлунок та кишки різко роздуті газами. Тонка кишка витончена, «просвічується». Її слизова оболонка гладенька, сіро-рожевого кольору з чітко визначеними пейєровими бляшками. Вміст кишечника незначний кашкоподібний, зеленуватого кольору. Стінка товстої кишки потовщена, набрякла, з повздожни-



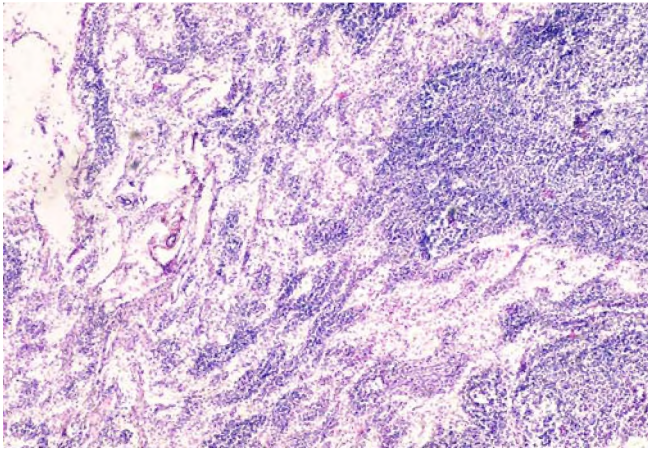
Мал. 1. Хворий О., 7 міс. Тимус. Різка гіпоплазія лімфоїдної тканини зі зкупченням дрібних тимічних тілець у центрах часток, деякі – з ороговінням. Лейкостазі у судинах і крововиливи у капсулі. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 40$.



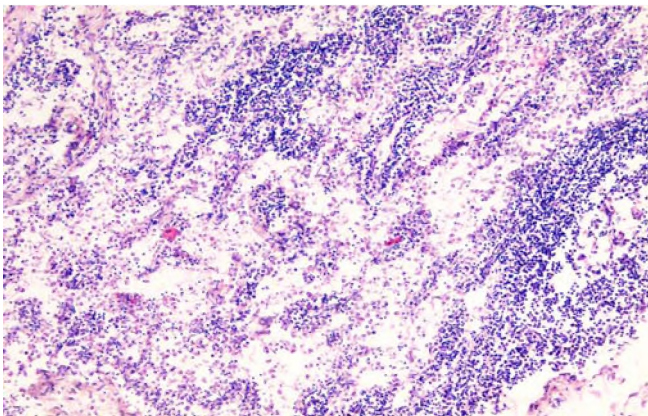
Мал. 2. Цей же хворий. Тимус. Різка гіпоплазія лімфоїдної тканини зі зкупченням дрібних тимічних тілець у центрах часток, деякі – з ороговінням. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 400$.

ми великими валикоподібними складками. Уздовж всього травного каналу (+ «ШІК» забарвлення) відмічався набряк, гіперсекреція слизу, десквамація епітелію, крововиливи, ерозування та поліморфноклітинна інфільтрація, переважно сегментоядерними еозинофілами, нейтрофілами. Спостерігалась поширена лімфатизація без лімфоїдних фолікулів, а також лейкостази в дилатованих судинах (мал. 5). Мали місце дегенеративні зміни в м'язовому шарі та набряк підслизової оболонки (мал. 6).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



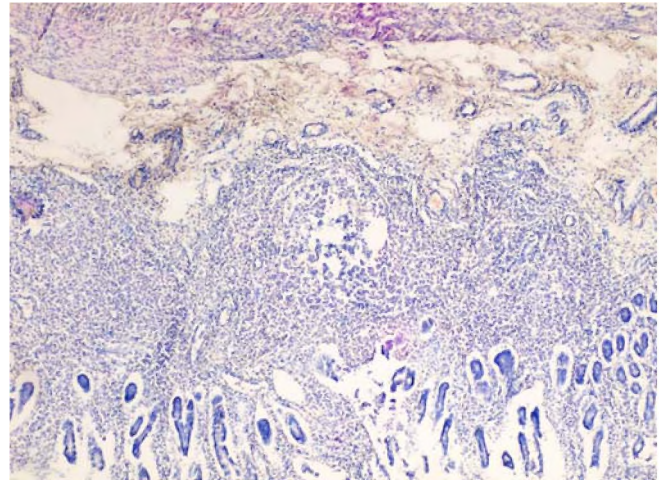
Мал. 3. Цей же хворий. Лімфатичний вузол. Лімфоїдне спустошення Т-зон з різкою плазматизацією. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 100$.



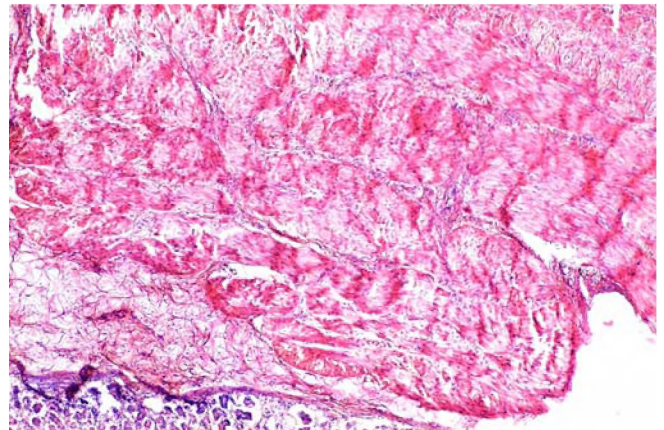
Мал. 4. Цей же хворий. Лімфатичний вузол. Лімфоїдне спустошення Т-зон з різкою плазматизацією. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 400$.

При патологоанатомічному дослідженні відмічено, що підшлункова залоза збільшена, біло-жовто-синюшного кольору, дрібно-часткова, щільна. Гістологічно виявлено нерівномірну гіперплазію панкреатичних ostrivciv з дисплазією ендокринної паренхіми – ацинуси трубчастого типу з дрібним гіперхромним епітелієм; набряк та фіброзування проміжної тканини (мал. 7).

За даними літератури [1, 3], синдром Незелофа, який був діагностований у хворого, перебігав у вигляді комбінованого імунodefіциту, що супроводжувався вродженою ферментопатією з розвитком гіпотрофії, змішаною (автоімунна та апластична) анемією, тромбоцитопенією. Така комбінована форма має більш злоякісний перебіг і закінчується летально у віці від декількох тижнів життя до 1-2 років. Описані



Мал. 5. Цей же хворий. Кишечник. Набряк, гіперсекреція слизу, десквамація епітелію, крововиливи, ерозування та поліморфноклітинна інфільтрація, переважно еозинофілами, сегментоядерними нейтрофілами. Поширена лімфатизація без лімфоїдних фолікулів, а також лейкостази в дилатованих судинах. Забарвлення «ШІК», $\times 100$.



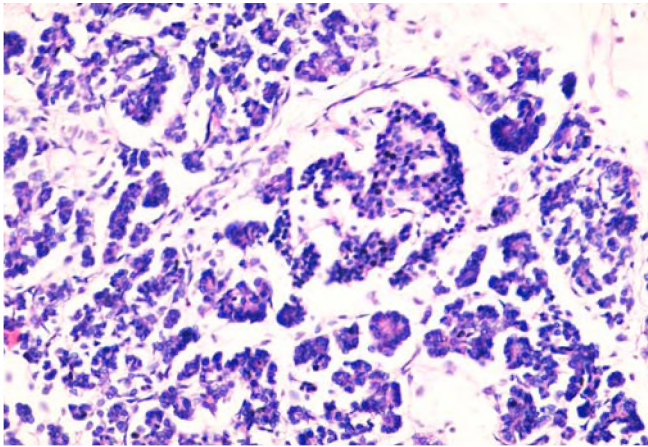
Мал. 6. Цей же хворий. Кишечник. Дегенеративні зміни в м'язовому шарі та набряк підслизової оболонки. Забарвлення «ШІК», $\times 400$.

випадки, коли тривалість життя складала від 6,5 до 9 років.

Висновки

1. Синдром Незелофа – це варіант комбінованого імунodefіциту з автосомно-рецесивним типом спадкування та трапляється з частотою 1:20 000-50 000 новонароджених.

2. Клінічно синдром Незелофа проявляється тяжкими рецидивними інфекціями з раннього віку: кандидозом слизових оболонок, захворюваннями ди-



Мал. 7. Цей же хворий. Підшлункова залоза. Нерівномірна гіперплазія панкреатичних острівців з дисплазією ендокринної паренхіми – ацинуси трубчастого типу з дрібним гіперхромним епітелієм; набряк та фіброзування проміжної тканини. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 400$.

хальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сепсисом, порушенням формування хряща довгих трубчастих кісток та затримкою їх росту і утворенням коротких кінцівок. Перебіг і прогноз при цьому комбінованому імунodefіциті несприятливий.

3. Тяжкий вроджений комбінований імунodefіцит (синдром Незелофа) супроводжується відповідними морфологічними змінами в органах-мішенях: тимусі, лімфатичних вузлах, лімфоїдній тканині травного каналу, підшлунковій залозі.

Література

1. Glanzmann E. Essentielle Lymphocytophtie. Ein neues Krankheitsbild aus der Säuglingspathologie / E. Glanzmann, P. Riniker // *Annales paediatrici. Intern. Rev. Pediatrics*, Basel. – 1950. – Vol. 175. – P. 1-32.

2. Insel R.A. Nezelof Syndrome / R.A. Insel, B.G. Scheer, A.P. Knutse // *NORD Guide to Rare Disorders*. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – 408 p.

3. Васильев А.Г. Руководство по иммунологии и иммунопатологии / А.Г. Васильев, Л.П. Чурилов. – М., 2005. – 624 с.

4. Ивановская Т.Е. Патологическая анатомия (болезни детского возраста) / Т.Е. Ивановская, А.В. Цинзерлинг. – М., 1976. – 432 с.

5. Патология тимуса у детей / Т.Е. Ивановская, О.В. Зайратьянц, Л.В. Леонова, И.Н. Волощук. – Санкт-Петербург: СОТИС, 1996. – 271 с.

6. Стефани Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. – М., 1996. – 384 с.

7. Общая патология человека: Руководство для врачей / Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова: В 2 т. – Т. 2. – М., 1990. – 448 с.

8. Пальцев М.А. Патологическая анатомия / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков: В 2 т. – Т. 1. – М., 2001. – 1944 с.

9. Патологическая анатомия болезней плода и ребёнка / Под ред. Т.Е. Ивановской, Б.С. Гусман: В 2 т. – М., 1981. – 376 с.

10. Струков А.И. Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. – М., 1995. – 688 с.

NEZELOF SYNDROM IN MEDICAL INFECTIOUS PRACTICE

I.I. Nezhoda, O.S. Onofriychuk, L.P. Kholod

SUMMARY. *Clinical features of congenital combined immunodeficiency are discussed in the article. It is found out that the syndrome is accompanied by morphological changes in relevant target organs: thymus, lymph nodes, lymphoid tissue of the gastrointestinal tract, pancreas. The course and prognosis of this combined immunodeficiency is unfavorable.*

Key words: *congenital immunodeficiency, cellular immunity, immunoglobulins.*

Отримано 16.09.2013 р.

С.В. Дудник, Ю.В. Варфоломеева, В.В. Терещенко, О.Г. Партоєва, Т.І. Трюханова

ДОСВІД БАКТЕРІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ КРИПТОКОКОЗУ

Обласний комунальний заклад «Криворізька інфекційна лікарня № 1»,
комунальний заклад «Криворізький протитуберкульозний диспансер № 2»

Описано досвід бактеріологічного виділення криптокока з ліквору ВІЛ-інфікованого хворого; наведені фото колоній та мікроскопічних препаратів виділеного криптокока.

Ключові слова: криптококовий менінгіт.

Криптококовий менінгіт і генералізована криптококова інфекція, що розвиваються при глибокому імунodefіциті, є маркерними захворюваннями ВІЛ-інфікованих хворих, які ускладнюють перебіг основного захворювання і часто закінчуються летально. Важливо у ВІЛ-інфікованого хворого з неврологічною симптоматикою диференціювати криптококову інфекцію від туберкульозу, неоплазмозу, кокцидіодозу, гістоплазмозу, кандидозу, вірусного менінгіту і саркоїдозу. Своєчасне виявлення криптококозу в умовах відсутності деяких спеціалізованих живильних середовищ та початок антимікотичного лікування є актуальним та визначає важливість вивчення методів діагностики криптококозу у повсякденній практиці клініко-діагностичної лабораторії [1].

Збудником криптококозу є умовно-патогенний дріжджоподібний грибок *Cryptococcus neoformans* роду *Cryptococcus*. Клітини криптокока мають круглу або овальну форму від 3 до 20 мкм у діаметрі з єдиною дочірньою брунькою, з'єднаною з материнською клітиною тонким перешийком. Материнська і дочірня клітини вкриті мукополісахаридною капсулою, яка іноді досягає товщини 50-60 мкм та може дорівнювати двом діаметрам самої криптококової клітини [2]. Полісахаридна капсула є основним фактором патогенності криптокока, що сприяє його проникненню, безперешкодному розмноженню та генералізації в організмі. Полісахарид капсули впливає на клітинний компонент імунітету при криптококозі: гальмує фагоцитоз криптококів поліморфноядерними лейкоцитами, впливає на активність лізосомальних ферментів макрофагів [3].

Лабораторна діагностика криптококозу у людини базується головним чином на мікроскопічному, куль-

туральному та гістологічному методах дослідження. Серологічна діагностика актуальна при негативних результатах культуральних досліджень.

Збудник криптококозу здатний вражати будь-які клітини організму, але відрізняється явною нейротропністю. Основним матеріалом для дослідження є спинномозкова рідина. Дослідження гнійних виділень, біоптатів з уражених органів, крові проводять для підтвердження генералізації процесу. Основним методом діагностики є виділення збудника при мікроскопії або при культивуванні. «Золотим стандартом» підтвердження діагнозу криптококозу є виділення збудника культуральним методом. Криптококи виділити у культурі досить важко. Маємо обмежений набір середовищ, тому що відсутнє рекомендоване середовище Штайба, на якому колонії криптококового гриба набувають стійкого темно-коричневого кольору [4], морквяно-картопляний агар, середовище Літмана, Чапека-Дорса та ін.

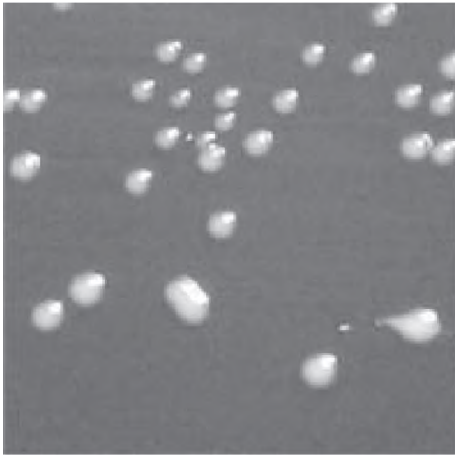
Для виділення культури криптокока досліджуваний матеріал засівають на цукровий бульйон, середовище Сабуро, пивне сусло з додаванням антибіотиків, рисовий агар, кров'яний агар. Посіви інкубують при 37 °С, колонії формуються через 3-15 діб. На щільних середовищах утворюються колонії від білуватого-жовтуватого до темно-коричневого кольору, сметаноподібної консистенції, на морквяно-картопляному агарі колонії гриба мають темно-коричневе або буре забарвлення. Ідентифікація *C. neoformans* проводиться з урахуванням утворення уреаз на середовищі Христенсена і нездатності засвоювати лактозу і неорганічний азот, вірулентності, росту при t 37 °С.

Нами був досліджений ліквор хворого на СНІД з проявами прогресуючого менінгоенцефаліту невизначеної етіології. Біохімічний аналіз ліквору, отриманого при діагностичній люмбальній пункції, виявив патологічні зміни загального характеру: підвищений рівень білка (0,67 г/л), знижений рівень глюкози (1,48 ммоль/л), лімфоцитарний цитоз.

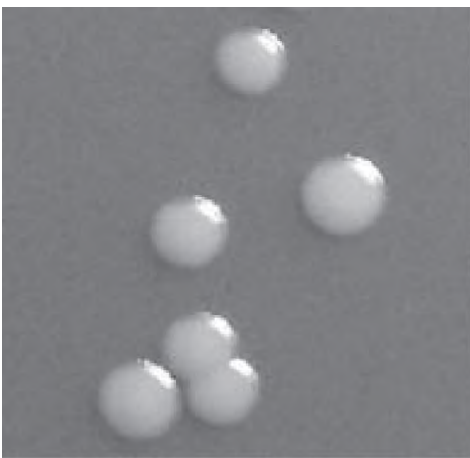
ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Для мікробіологічного дослідження на криптококоз ліквор попередньо центрифугували при 1000 об./хв 15 хв і осад використали для приготування препаратів для нативної мікроскопії, засіву на щільні живильні середовища, рідке середовище Сабуро і цукровий бульйон для подальшого пересіву на пластинчасті живильні середовища. Цукровий бульйон використали як середовище збагачення. Прямка бактеріоскопія осаду ліквору, забарвленого за Грамом і Бурі, не виявила клітин криптокока. Посів нативної спинномозкової рідини на пластинчасті живильні середовищі (кров'яний агар, рисовий агар) не дав росту через 72 год.

Через 24 години інкубації ліквору у цукровому бульйоні при 37 °С з'явився ріст у вигляді рівномірної муті. Матеріал у кількості 3,0 мл пересіями на де-



Мал. 1. Колонії криптокока на кров'яному агарі, 3-тя доба інкубації.

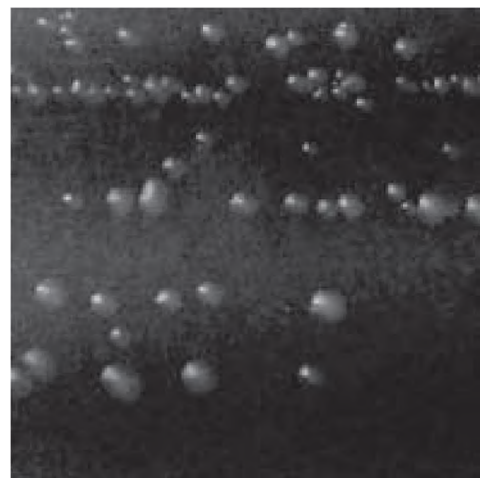


Мал. 2. Колонії криптокока на кров'яному агарі, 9-та доба інкубації.

кілька чашок з кров'яним агаром. Інкубація при 37 °С дозволяє диференціювати патогенні форми від сапрофітних: *C. neoformans* однаково добре росте як при 25 °С, так і при 37 °С, у той час як сапрофітні криптококи не здатні розмножуватися при 37 °С. Через 24 год з'явився ледь помітний ріст, на 3-тю добу інкубації на кров'яному агарі при 37 °С – колонії круглі, випуклі, з рівним краєм, гладенькі, блискучі, прозорі, сметаноподібні, злегка слизові, схожі на «крапельки роси». Розмір колоній у діаметрі 1-3 мм. При більш тривалому інкубуванні колонії збільшились у діаметрі, стали більш мутними, сухими, набули темно-жовтого забарвлення. На 6-ту добу інкубації розмір колоній досяг 3-4 мм (мал. 1). На 9-ту добу колонії набули більш коричнево-жовтого відтінку і у діаметрі досягли 5-6 мм (мал. 2).

З рідкого середовища Сабуро висів бульйонної культури проводили на рисовий агар. Посіви інкубували при 37 °С протягом 24 год з подальшим зберіганням при кімнатній температурі. На рисовому агарі молоді колонії криптокока білі, круглі, випуклі, з рівними краєм та поверхнею, сметаноподібні, розміром 1-3 мм у діаметрі. Із збільшенням терміну інкубації колонії ставали більш мутними, сухими, збільшувались у діаметрі до 6 мм (мал. 3).

Препарати культури криптокока фарбували за Буррі з контрастуванням у краплі туші, методами Грама та Нохта. При цьому враховували діаметр клітин, полісахаридну капсулу, інтенсивність брунькування. При фарбуванні методом Буррі на злегка сіруватому фоні туші при мікроскопії препаратів добре видно широкі капсули клітин, що брунькуються.



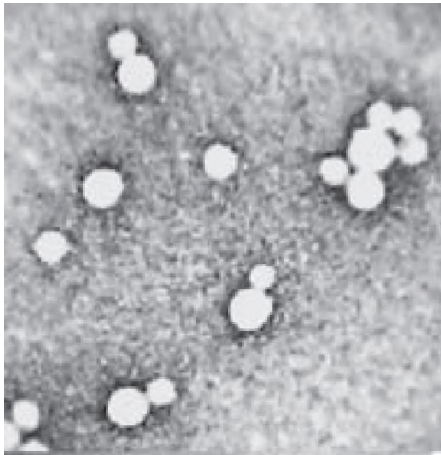
Мал. 3. Колонії криптокока на рисовому агарі, 9-та доба інкубації.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Мікроскопію проводили при збільшенні $\times 400$ (мал. 4) та при збільшенні $\times 1000$ (мал. 5). Виявлення на темному фоні дріжджоподібних клітин з однією брунькою, які оточені світлим обідком капсули, є точним доказом виділення *Cryptococcus neoformans* [5]. У препаратах з молодих колоній криптокока чітко визначені великі круглі клітини гриба з однією маленькою дочірньою брунькою.



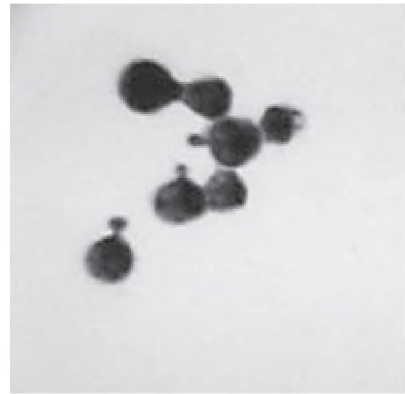
Мал. 4. Криптокок. Забарвлення за Бурі. Об.40, ок. 10.



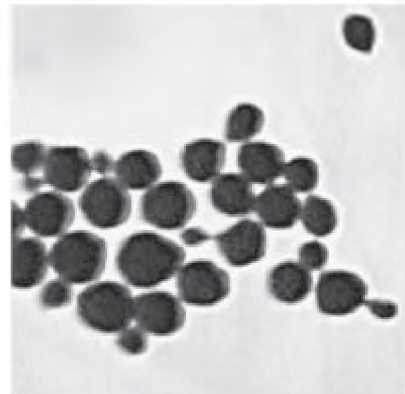
Мал. 5. Криптокок. Забарвлення за Бурі. Об. 100, ок. 10.

У мазках, забарвлених методом Грама, криптокок має вигляд грампозитивних круглих дріжджоподібних клітин з дочірньою брунькою, що з'єднана з материнською клітиною тонким з'єднанням. У препараті 72-годинної культури криптокока добре видно маленькі дочірні бруньки, що з'єднані з материнською клітиною (мал. 6). Мазок з культури на 6-й день інкубації на кров'яному агарі виявив дочірні бруньки, що збільшились у розмірах і мали помітне з'єднання

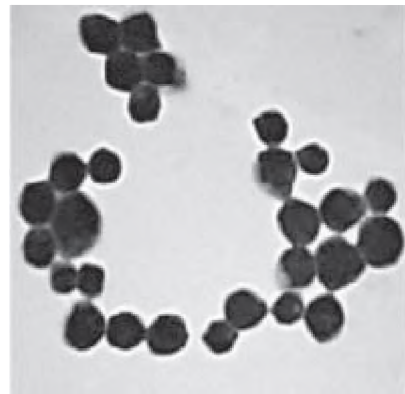
з материнською клітиною у вигляді тонкої перетинки (мал. 7). У препараті культури криптокока після 9 днів інкубації на кров'яному агарі дочірні клітини не спостерігаємо, тому що з'єднання дріжджової клітини зі своїм нащадком ненадійне і дочірня клітина швидко відокремлюється від материнської (мал. 8).



Мал. 6. Криптокок, 3-денна культура. Забарвлення за Грамом. Об. 100, ок. 10.

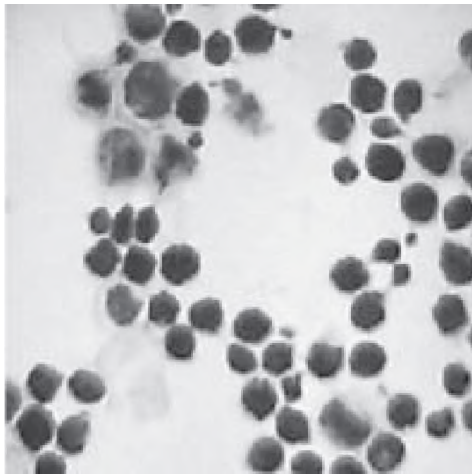


Мал. 7. Криптокок, 6-денна культура. Забарвлення за Грамом. Об. 100, ок. 10.

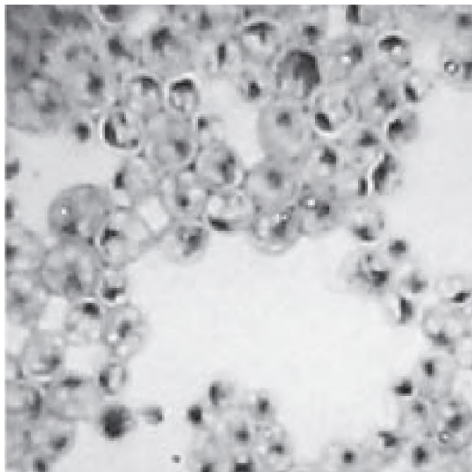


Мал. 8. Криптокок, 9-денна культура. Забарвлення за Грамом. Об. 100, ок. 10.

Забарвлення за Нохтом дозволяє спостерігати у клітин криптокока широку полісахаридну капсулу, яка майже не зафарбовується у порівнянні із клітиною гриба (мал. 9). Капсула перевищує дріжджову клітину у 2-3 рази. Особливо добре розвинена капсула у криптокока, вирощеного на рисовому агарі (мал. 10). Можна припустити, що на рисовому агарі з обмеженим набором поживних речовин гриб більше проявляє свої захисні властивості, що у першу чергу пов'язано із збільшенням розмірів полісахаридної капсули.



Мал. 9. Криптокок, кров'яний агар. Забарвлення за Нохтом. Об. 100, ок. 10.



Мал. 10. Криптокок, рисовий агар. Забарвлення за Нохтом. Об. 100, ок. 10.

Вивчали біохімічні властивості виділеної культури криптокока: незасвоєними залишилися глюкоза, сахароза, лактоза, мальтоза, на середовищі Хрістенсена утворилась уреаз. Виявлена чутливість культури криптокока до флуконазолу.

Таким чином, незважаючи на обмежений набір необхідних живильних середовищ для дослідження на криптококоз і враховуючи важче виділення мікроміцетів роду *Cryptococcus* порівняно з грибами роду *Candida*, у клініко-діагностичній лабораторії маємо можливість виділити криптокок з патологічного матеріалу завдяки доступним методикам. Своєчасна діагностика криптококозу як етіологічного чинника гострої і хронічної неврологічної патології, особливо у ВІЛ-інфікованих хворих, важлива для диференціювання криптококового менінгіту з менінгітами і менінгоенцефалітами іншої етіології та негайної корекції лікування в умовах прогресуючого захворювання.

Література

1. Карнаухова О.Г. Лабораторное подтверждение криптококкоза у ВИЧ-инфицированных пациентов в Иркутске / О.Г. Карнаухова, Т.А. Платонова, С.А. Верещагина // Сиб. мед. журн. – 2008. – № 6. – С. 91-94.
2. Білько І.П. Мікологія глибоких мікозів і псевдомікозів у людини / І.П. Білько. – Севастополь: Рібест, 2007. – 72 с.
3. Васильева Н.В. Особенности взаимодействия *Cryptococcus neoformans* разной вирулентности и альвеолярных макрофагов / Н.В. Васильева, А.А. Степанова, Л.В. Филиппова // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 46-50.
4. Липницкий А.В. Изучение возможностей использования агара Штайба в микологических исследованиях / А.В. Липницкий, В.С. Лесовой, И.В. Новицкая // Успехи медицинской микологии. – Том I. Глава 2. – С. 73-75.
5. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания / А.А. Лысенко, М.Х. Турьянов, М.В. Лавдовская, В.М. Подольский. – Москва, 1996. – 623 с.

THE EXPERIENCE OF CRYPTOCOCCAL BACTERIAL RESEARCH

S.V. Dudnyk, Yu.V. Varfolomeyeva, V.V. Tereshchenko, O.H. Partoyeva, T.I. Trukhanova

SUMMARY. The article describes the experience of cryptococcal bacterial distinguish from HIV-infection patient spinal liquid; photographs of isolated cryptococcal colonies and microscopic preparations are presented.

Key words: cryptococcal meningitis.

Отримано 26.04.2013 р.

ДО 85-РІЧЧЯ ВІДОМОГО ВЧЕНОГО, ПРОФЕСОРА МИХАЙЛА БОРИСОВИЧА ТІТОВА



«Можу сказати одне: я кожний день у клініці біля хворих, я не кабінетний працівник,... я, перш за все, – лікар...»

М.Б. Тітов

У цьому році 5 листопада відомому львівському вченому, лікарю-інфекціоністу, професору, заслуженому діячу науки і техніки України, академіку Михайлу Борисовичу Тітову виповнилося 85 років від дня народження.

Михайло Борисович народився 1928 р. у Харкові. Батько загинув у роки другої світової війни, мати була заступником директора будинку дитини. В 1944 р. вони переїжджають у Львів. У 1946 р. М.Б. Тітов вступив у Львівський медичний інститут, здавши екзамени «на відмінно»; університет закінчив з відзнакою і був залишений у трирічний клінічний ординатурі при кафедрі інфекційних хвороб.

У 1954 р. Тітов М.Б. став асистентом цієї кафедри, а у 1959 р. – кандидатом медичних наук. Протягом 1961-1962 рр. працював у Гвінейській Республіці, разом з жінкою – також лікарем. Для лікаря робота в Африці – велика практика, особливо для інфекціоніста. Доводилось мати справу з проказою, віспою та іншими, давно забутими в Європі інфекціями.

1963 р. обирається доцентом кафедри інфекційних хвороб, а 1969 р. – завідувачем цієї кафедри. Цього ж року блискуче захистив докторську дисертацію, присвячену проблемі гепатиту-мікст. Першим його при-

вітав Борис Миколайович Котляренко – учитель і наставник, талановитий клініцист і педагог, відомий вчений, який вважається засновником Львівської наукової школи інфекціоністів. Міцно потис йому руку і передав віжки правління кафедрою інфекційних хвороб. М.Б. Котляренко, бездоганно володіючи всіма методами діагностики і лікування (у тому числі хірургічних втручань) у клініці інфекційних хвороб, першим у Львові розробив і впровадив у практику діагностичні й лікувальні методи при кашлюку, ящурі, туляремії, правці, дизентерії та ін. У практиці інфекціоністів відомо багато діагностичних симптомів за іменем Котляренка (всього 7 симптомів, названих його іменем). Очолюючи понад 15 років інфекційну службу Львівської області, він багато зробив для її розвитку. За власними словами М.Б. Тітова, він «всім зобов'язаний» саме своєму учителю.

У 1970 р. Михайло Борисович Тітов отримав звання професора, став членом правління Українського та головою Львівського філіалу науково-практичного товариства інфекціоністів. Упродовж 1963-1965 рр. та 1973-1980 рр. працював деканом педіатричного факультету інституту.

За майже 50 років своєї діяльності Михайло Борисович надав кваліфіковану допомогу тисячам інфекційним хворим. Його авторитет лікаря (а це перше і основне покликання М.Б. Тітова) був бездоганим. Він одним із перших в Україні діагностував такі нозології, як ерсиніоз, хвороба Лайма (системний кліщовий бореліоз), гепатит С, орнітоз, Ку-гарячка та ін.

М.Б. Тітов активно продовжував формування Львівської школи інфекціоністів, підготував 5 докторів і 17 кандидатів медичних наук.

Широке коло наукових інтересів вченого знайшло відображення у 286 роботах (12 книг). Результати наукових досліджень М.Б. Тітова неодноразово представлялися на міжнародних і державних конгресах та з'їздах інфекціоністів. Виріс колектив кафедри інфекційних хвороб.

Довгі роки Михайло Борисович був і залишається постійним читачем Львівської обласної наукової медичної бібліотеки. Михайло Борисович, як ніхто інший, розуміє, що медична бібліотека покликана задовольняти наукові, професійні та освітні потреби фахівців медичної галузі, тим самим забезпечуючи безперервний професійний розвиток лікарів, втілюючи принцип «освіта

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

протягом усього життя». Адже професійний розвиток для лікарів починається з отримання базової медичної освіти і триває впродовж всього професійного життя. У фонді бібліотеки є всі книги Михайла Борисовича, подаровані ним особисто. Теплі і дружні стосунки склалися з директором бібліотеки – Лозинською Світланою Сергіївною. В бібліотеці професор писав свою докторську дисертацію, тут готувався до захисту кандидатської і Віктор Михайлович Тітов, син Михайла Борисовича, що гідно продовжує справу батька, і є автором 77 праць і 9 винаходів, на 4 з них отримано авторські свідоцтва. Напрямок роботи: імунологічна діагностика та лікування вірусних гепатитів.

Другим покликанням вченого була викладацька робота. Це зовсім інша тема – декан факультету, студенти, їх радощі та турботи, робота та дозволя, душі й серця майбутніх лікарів. Але без цього Михайло Борисович не мислив свого життя. Працюючи викладачем, Михайло Борисович створив цілий навчальний комплекс з інфекційних хвороб: підручник для вищих навчальних закладів «Інфекційні хвороби» (1995), посібники «Семі-

отика інфекційних хвороб» (1996), «Симптоми і синдроми при інфекційних хворобах» (1993, 1998), «Фармакотерапія тропічних інфекційних та паразитарних хвороб» (1993), «Невідкладна допомога у клініці інфекційних хвороб» (1993).

За високі досягнення в навчальній, науковій, лікувальній та виховній роботі М.Б. Тітов нагороджений орденом «Знак пошани», значком «Відмінник охорони здоров'я», у 1989 р. отримав почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України». У 1994 – його обирають дійсним членом Академії наук технологічної кібернетики України, а 1995 – Української Академії медичних і біологічних наук. Михайло Борисович є ще й членом редакційної ради медичного журналу «Інфекційні хвороби».

Нині Михайлович Борисович Тітов перебуває на заслуженому відпочинку, а ми щиро бажаємо ювіляру міцного здоров'я, бадьорості та довгих років життя.

*С.С. Лозинська, І.О. Фільчагова (КЗ ЛОР
«Львівська обласна наукова медична бібліотека»),
редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
друзі, колеги.*

© Колектив авторів, 2013
УДК 61(092)

СВІТЛИЙ ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА ЮРІЯ ЛЕОНІДОВИЧА ВОЛЯНСЬКОГО



17 жовтня 2013 р. пішов із життя видатний вчений і талановитий організатор охорони здоров'я, доктор медичних наук, професор, академік Вищої школи України, Заслужений діяч науки і техніки України, директор Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», завідувач кафедри клінічної імунології та мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, натхненний працелюб та доброзичлива людина Волянський Юрій Леонідович.

Волянський Ю.Л. народився 12 лютого 1940 р. в Україні, в селі Ново-Григорівка Арбузинського району, Миколаївської області. Він був другою дитиною в багатодітній сім'ї, в якій зростало ще двоє братів та одна сестра. Батько – Волянський Леонід Іванович працював слюсарем у депо станції Помічна Одесько-Кишинівської залізниці, мати – Волянська Катерина Андріївна

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

працювала вчителькою молодших класів у Новогригорівській початковій школі.

Друга світова війна забрала у родини Волянських батька, який добровільно пішов на фронт і загинув у 1944 р. під м. Яси у східній Румунії. Тому небезтурботним виявилось раннє босонеге післявоєнне дитинство Юрія. Він рано – з 6 років – пішов у третій клас школи, куди привела його мати. У 1955 р., коли Юрію виповнилось 15 років, він закінчив Воеводську сільську школу Арбузинського району Миколаївської області і, оскільки йому не вдалося відразу поступити до вишу, 2 роки пропрацював у колгоспі ім. Андреева цього ж району.

В 1957 р. Ю.Л. Волянський вступив на санітарно-гігієнічний факультет Одеського медичного інституту ім. М.І. Пирогова, який закінчив у 1963 р. з присвоєнням кваліфікації лікаря за спеціальністю «Санітарно-гігієнічна справа». Ще будучи студентом третього курсу, він пішов працювати лікпомом у Одеську міську психіатричну лікарню. Після закінчення інституту (у відповідності до державного направлення) з 1963 по 1968 рр. Ю.Л. Волянський працював заступником головного лікаря Герцаєвської районної лікарні м. Герца, Глибоцького району, Чернівецької області.

В 1968 р. його прийняли до аспірантури на кафедрі мікробіології Чернівецького медичного інституту, яку успішно закінчив у 1971 р. У цьому ж році в спеціалізованій раді Кишинівського державного медичного інституту захистив кандидатську дисертацію на тему: «Деякі аспекти епідеміології і профілактики стафілокової інфекції». З 1971 по 1973 рр. працював асистентом, а з 1973 по 1976 рр. – доцентом кафедри мікробіології Чернівецького медичного інституту. В 1975 р. ВАК СРСР Ю.Л. Волянському присвоєно наукове звання «доцент». Впродовж 1976-1977 рр. працював на посадах доцента кафедри і в. о. завідувача кафедри мікробіології Чернівецького медичного інституту, а в 1977 р. із сім'єю переїхав в м. Новокузнецьк Кемеровської області, де очолив кафедру мікробіології Новокузнецького інституту удосконалення лікарів.

В 1981 р. захистив докторську дисертацію на тему: «Протимікробна активність нових азот- і фосфорвмісних органічних сполук, фенолів і фероценів». В 1982 р. йому присвоєно наукове звання «професор». У лютому 1983 р. Ю.Л. Волянський із сім'єю переїхав на постійне місце проживання до м. Харків і очолив Харківський НДІ мікробіології, вакцин та сироваток ім. І.І. Мечникова МОЗ України (тепер – ДУ «ІМІ НАМН»), яким керував майже 30 років.

Увесь професійний шлях вченого – це безперервний потік нових ідей, реформаторських задумів і наукових звершень. Він автор 25 монографій, 437 наукових статей, 24 методичних рекомендацій для лікарів та біо-

логів, 86 авторських свідоцтв й патентів України і зарубіжних країн, 17 лікарських та профілактичних препаратів, прийнятих до промислового виробництва в Україні та за кордоном.

Спектр тематики наукових праць Ю.Л. Волянського є вельми широкий. Серед найбільш значних наукових здобутків слід відзначити розробку концепції системного аналізу та прогнозування медичних і соціальних наслідків ядерних катастроф не лише з позиції впливу малих доз іонізуючої радіації, але й з урахуванням багатьох інших чинників, які обумовлюють комбінований характер негативних наслідків. Вагомим внеском є наукові праці стосовно розробки та практичного впровадження протиепідемічних і санітарно-обмежувальних заходів щодо недопущення розповсюдження в Україні особливо небезпечних інфекцій та запобігання виникненню спалахів інфекційних захворювань на територіях після масштабних екологічних катастроф.

Ю.Л. Волянський є визнаним фундатором авторитетної школи фахівців за напрямком розробки нових профілактичних і лікарських препаратів. Під його керівництвом захищено 10 докторських та 36 кандидатських дисертацій.

Ю.Л. Волянський був незмінним головою Вченої ради та Спеціалізованої ради Д 64.681.01 ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» із захисту докторських (кандидатських) дисертацій за спеціальністю «мікробіологія» (медичні науки). Він упродовж 8 років був членом експертної ради ВАК України, майже 30 років був головою Харківського наукового товариства мікробіологів, Харківської філії Українського наукового товариства епідеміологів, мікробіологів і паразитологів ім. К.Д. Заболотного, Харківської філії мікробіологічного товариства ім. С.В. Виноградського та Харківської філії товариства «Куба-Україна». Він більш ніж чверть століття представляв вітчизняну мікробіологічну і фармацевтичну науку на міжнародних наукових форумах (конгресах, симпозіумах, з'їздах, конференціях), активно налагоджував співпрацю з науковцями Російської Федерації, Франції, Німеччини, Італії, Польщі, Угорщини, США, Куби.

Упродовж багатьох років Волянський Ю.Л. був членом редколегій ряду провідних вітчизняних і зарубіжних фахових журналів: «Мікробіологічний журнал», «Провізор», «Вісник фармації», «Клінічна фармація», «Медична радіологія», «Інфекційні хвороби», «Бюллетень експериментальної медицини» та головним редактором заснованого ним міжнародного електронного журналу «Аннали Мечниковського Інституту».

Поеднання дару талановитого організатора, науковця та натхненного працелюба дозволило Ю.Л. Волянському провести реформування в 1988 р. Харківського

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

НДІ мікробіології, вакцин та сироваток ім. І.І. Мечникова в Харківський НДІ мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова (науково-технічний центр та головна установа з проблем медичної імунології), а у 2000 р. – в Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України (головна наукова установа в галузі медичної імунології та біологічної безпеки). Його зусиллями в 1993-2001 рр. створено ряд нових, відповідних до сучасних наукових спрямувань, тематичних підрозділів Інституту – лабораторія клінічної імунології та алергології, лабораторія молекулярного моделювання, лабораторія нових і маловивчених інфекційних захворювань, лабораторія екологічного та епідеміологічного моніторингу, лабораторія імунореабілітології та кафедра клінічної імунології і мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (в 1986 р.).

Особливу увагу вчений приділяв збереженню та розвитку кращих традицій наукового і духовного надбання наших великих попередників. За його ініціативи в історичному центрі м. Харкова споруджено пам'ятники одному з перших лауреатів Нобелівської премії в галузі медицини та біології І.І. Мечникову (2005 р.) та знаменитому зодчому Слобожанщини – академіку архітектури О.М. Бекетову (2006 р.).

Результати плідної праці Ю.Л. Волянського достойно оцінено органами законодавчої та виконавчої влади України. За визначні наукові досягнення та особистий внесок у розвиток охорони здоров'я він в 1987 р. був

нагороджений Почесною грамотою Президії Верховної ради України, в 1991 р. йому першому в Україні присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України», у 2000 р. – нагороджений медаллю «Ветеран праці». Крім того, за довгорічну сумлінну працю Волянський Ю.Л. був відзначений численними почесними грамотами і подяками від МОЗ і НАМН України.

Однак найголовніша нагорода Волянського Ю.Л. – це заслужений 50-річний науково-педагогічний діяльністю найвищий авторитет серед медичної і наукової спільноти та сердечна вдячність багатьох тисяч людей, яким він зберіг і повернув здоров'я.

Волянський Ю.Л. був головою і опорою великої дружної родини. Він має одну доньку і трьох синів та багатьох внуків, які люблять і пишаються своїм батьком і дідусям.

Повага і неординарна особистість Волянського Ю.Л. назавжди збережеться в серцях і пам'яті його близьких, колег, учнів та всіх тих, кому на життєвому шляху пощастило з ним працювати і спілкуватися.

*Колектив ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»,
колектив кафедри клінічної імунології та мікробіології ХМАПО МОЗ України,
редакція журналу «Інфекційні хвороби».*

Отримано 21.10.2013 р.

© Івахів О.Л., 2013
УДК 616.9(063)(477.75)

КОНФЕРЕНЦІЯ ІНФЕКЦІОНІСТІВ В АЛУШТІ

3-4 жовтня 2013 року в м. Алушта на базі курортного комплексу «Золотий колос» відбулися Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю і пленум Асоціації інфекціоністів України на тему: «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД». У роботі конференції взяли участь понад 230 учасників з 24 областей України і АР Крим, завідувачі кафедр інфекційних хвороб і дитячих інфекційних хвороб вищих навчальних медичних закладів III-IV рівнів акредитації, директор ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб НАМНУ ім. Л.В. Громашевського» й провідні науковці цього закладу, головні інфекціоністи та головні дитячі інфекціоністи АР Крим і областей, організатори охорони здоров'я, практичні

лікарі. Були доповідачі з РФ. Проведено 3 пленарних, 2 секційних засідання і постерну сесію.

Відкрив конференцію президент Асоціації інфекціоністів України, чл.-кор. НАМНУ, засл. діяч науки і техніки України, проф., д. мед. н. М.А. Андрейчин, який зазначив, що ВІЛ-інфекція та інші вірусні хвороби є найбільш соціально значимими, залишаються основними причинами інвалідності та смертності населення в усьому світі, завдають суттєвих соціально-економічних збитків. Складна ситуація щодо зазначених інфекцій залишається й в Україні. Попри те, що затверджено Державні програми боротьби з ВІЛ/СНІДом, вірусними гепатитами (ВГ), є низка проблем, пов'язаних з їх реа-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

лізацією, потребують удосконалення діагностика і терапія зазначених й інших інфекцій. На ці й інші питання необхідно щонайшвидше знайти відповідь.

Вітання Міністра охорони здоров'я АР Крим О.С. Каневського учасникам форуму зачитала заслужений лікар України і АР Крим, головний позаштатний інфекціоніст МОЗ АР Крим А.О. Дегтярьова. Плідної роботи делегатам конференції побажали проректор з наукової роботи Кримського медичного університету ім. С.І. Георгієвського проф. А.В. Кубишкін і міський голова м. Алушта С.В. Колот.

Проф. О.А. Голубовська (Київ) зупинилась на проблемах надання медичної допомоги хворим на ВГ і ВІЛ/СНІД-інфекцію в Україні. Доповідач зазначила, що Європейський регіон ВООЗ охоплений епідемією ГВ і ГС: за останніми оцінками, 13,3 млн осіб інфіковані вірусом гепатиту В (ВГВ) і 15 млн – живуть з ГС. Щороку близько 36 000 осіб вмирають від ГВ і ще 86 000 – від ГС. У світі кожен третій ВІЛ-інфікований заражений ще й HCV, а у ВІЛ-позитивних, інфікованих парентерально, ХГС виявляють у понад 75 % випадків. В Україні захворюваність на ВГ залишається високою, так, у 2012 р. зареєстровано ГГС 635 випадків (1,39 на 100 тис. населення), ХГС – відповідно 5 238 (11,49), ГГВ – 1 829 (4,01), ХГВ – 1 564 (3,43). У квітні 2013 р. затверджено Державну соціальну цільову програму лікування, діагностики і профілактики гепатитів В і С на період до 2016 р. Для її реалізації необхідно створити обласні (міські) центри діагностики, лікування і реабілітації хворих на базі інфекційних стаціонарів; поліпшити матеріально-технічну базу лабораторій і установ, що надають допомогу хворим на ВГ. Доцільно провести об'єднання інфекційних стаціонарів, центрів СНІДу і профільних кафедр; удосконалити систему безпеки донорської крові; інтенсифікувати наукові дослідження щодо ВГ і ВІЛ/СНІДу.

Про особливості клінічного перебігу, лікування вірусних інфекцій у дітей доповів проф. С.О. Крамарьов (Київ). Він зазначив, що в Україні ці недуги займають домінуюче місце у структурі інфекційної захворюваності дітей віком від 0 до 17 років. Так, у 2011 р. усього зареєстровано 5 269 382 випадки інфекційних хвороб, у тому числі: ГРВІ – 5 123 387, грипу – 24 881, паротитної інфекції – 668, інфекційного мононуклеозу – 4 904, кору – 940, краснухи – 2 141, вітряної віспи – 108 221; разом – 5 266 145 випадків, або 99,95 %. Застосування інфлюциду в комплексі лікування дітей, хворих на вірусні інфекції, сприяє інволюції основних симптомів захворювання. Препарат володіє інтерферонмодулювальною дією, нормалізує рівень інтерферонів, змінений на початку хвороби.

Проф. В.Ф. Марієвський і д. мед. н. С.І. Доан (Київ) висвітлили сучасну епідемічну ситуацію щодо ВІЛ-інфекції в Україні і визначили перспективні напрямки

протидії. На превеликий жаль, показники з оцінки епідемічної ситуації викликають занепокоєння: щорічно виявляють понад 20 тис. нових випадків ВІЛ-інфекції, із них близько 10 тис. – у стадії СНІДу; близько 4 тис. хворих помирають. Необхідно переглянути здійснення епідеміологічного нагляду: включити у групи ризику контингенти з високою частотою виявлення ВІЛ і збільшити рівень охоплення їх скринінговими обстеженнями.

З'ясуванню епідеміологічних і клініко-патогенетичних зв'язків ВІЛ-інфекції і гемоконтактних ВГ присвятили свою доповідь проф. М.А. Андрейчин (Тернопіль) і доц. Д.Г. Живиця (Запоріжжя). Переконаливо продемонстровано, що наявність тяжкого імунodefіциту, обумовленого ВІЛ, значно підвищує ризик смерті від захворювань печінки, пов'язаних з ВГ. Так, у хворих на ГГВ ризик розвитку ХГ підвищується до 25 %, на фоні ВІЛ/ХГВ інтенсивніша реплікація вірусу, менша частота спонтанної елімінації HBeAg/HBsAg й сероконверсії анти-HBe/анти-HBs, ризик смерті від печінкової недостатності зростає у 19 разів. Хоча не встановлено прогресування ВІЛ-інфекції на тлі ГВ і ГС, однак у пацієнтів, які отримують ВААРТ, значно підвищується ризик гепатотоксичності, що може обмежувати вибір схеми АРТ.

Із зацікавленістю учасники конференції заслухали роздуми М.В. Супотницького (Москва, РФ) про ВІЛ/СНІД-пандемію. На думку вченого, інфекційний й епідемічний процеси, які спричинює ВІЛ, не мають нічого спільного з натуральною віспою, чумою, грипом та іншими циклічними інфекційними та епідемічними монопроцесами. Ми маємо справу з еволюційним процесом, який розвивається як нециклічний, багатокомпонентний. У реальній, а не надуманій імунології ВІЛ-інфекції активність імунної системи людини сприяє репродукції, дивергенції і збільшенню різноманітності ВІЛ й появі найбільш небезпечних Т-тропних варіантів вірусу, після чого хвороба входить у стадію СНІДу. Необхідно розробити стратегію боротьби з нециклічними багатокомпонентними епідемічними процесами. Потрібна реальна статистика інфікованості населення ВІЛ, а не її випадкова вибірка. Заходи, які можуть стримати ВІЛ/СНІД-пандемію, повинні плануватися на сотні років наперед і виходити з особливостей цієї пандемії.

Низка доповідей була присвячена проблемам удосконалення діагностики і лікування хворих на ВГ. Індивідуалізації противірусної терапії при ХГС присвятила виступ проф. Л.Р. Шостакович-Корецька (Дніпропетровськ). Грунтуючись на даних літератури і власному досвіді, вчена продемонструвала, що у хворих з не 1-им генотипом ВГС можна використовувати рівень феритину як предиктор стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) при проведенні противірусної терапії ПЕГ-ІФН+рибавірин. У пацієнтів з 3-ім генотипом ВГС спільна

оцінка рівня феритину та ІЛ 28В може збільшити ймовірність позитивного прогнозу при плануванні та моніторингу ПВТ. При підвищених рівнях феритину і сироваткового заліза ефективність ПВТ істотно знижується. Ризик підвищення феритину до застосування ПВТ збільшується після 30 років. Проф. В.П. Малий (*Харків*) детально висвітлив основні ланки патогенезу гепатогенної енцефалопатії, її форми і клінічні варіанти, предиктори фульмінантного гепатиту. Доповідач зупинився на лікуванні хворих, зробивши акцент на патогенетичній терапії, спрямованій на зниження вмісту аміаку та аміногенних субстратів в організмі, зокрема, з використанням препарату L-орнітину-L-аспартату (гепамерцу). Проф. М.Д. Чемич (*Суми*) поділився досвідом застосування сучасних методів детоксикації організму при ураженнях печінки, а саме: консервативних – інфузійна терапія, введення антидотів і антитоксинів, препаратів антимедіаторної дії (центральної антипіретики, антигістамінні, інгібітори протеолізу тощо), використання кофакторів і метаболічно-активних засобів, ентеросорбентів та іонообмінних смол; і екстракорпоральної терапії – плазмаферез, гемосорбція, плазмасорбція; гемодіаліз і ультрафільтрація; перитонеальний діаліз; сорбція з використанням токсинспецифічних сорбентів. Детальніше висвітлено ефективність застосування апарату Prometheus®, розробленого для екстракорпоральної підтримки функції печінки при гострій печінковій та поліорганній недостатності, який також можна застосовувати в рутинній практиці для проведення стандартного гемодіалізу. Проф. Л.В. Мороз (*Вінниця*) зупинилась на нових можливостях подвійної терапії ХГС. Вона зазначила, що швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) є основним предиктором стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), незалежно від вірусного навантаження, стадії фіброзу, поліморфізму гену ІЛ 28В.

Особливості лікування ХГС у пацієнтів зі супутніми захворюваннями, при вірусному цирозі печінки, виникненні гематологічних і психоневротичних ускладнень при проведенні ПВТ за допомогою натурального лейкоцитарного інтерферону- α (альфаферону) висвітлює проф. О.Я. Пришляк (*Івано-Франківськ*). Проф. О.В. Рябоконт (*Запоріжжя*) зупинилась на перебігу ХГС у хворих з метаболічними факторами ризику (інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння) і корекції зазначених змін за допомогою препарату урсодезоксихолевої кислоти. Першим досвідом лікування хворих на ХГС за допомогою цеpegінтерферону альфа-2b (альгерон) у поєднанні з рибавірином поділилась інфекціоніст С.М. Кижло (*Санкт-Петербург, РФ*). Застосування альгерону в комбінації з рибавірином у раніше не лікованих пацієнтів з ХГС характеризувалось високою ефективністю, дозволяючи досягти СВВ у 83 % осіб, інфікованих 2-м або 3-

м генотипом HCV, і у 67,9 % – з 1-м генотипом вірусу. Інформативним був виступ доц. Д.Є. Телегіна (*Львів*) про ІФН-опосередковану динаміку фіброзу печінки у хворих на ХГС 1b генотипу залежно від поліморфізму гену ІЛ 28В. Доповідач зазначив, що далеко не усі хворі на ХГС, які досягають СВВ, позбуваються ризиків виникнення цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. Як мінімум, у 10 % пролікованих хворих ступінь фіброзу не змінюється або й зростає, у 64 % – зменшується незначно (менше, ніж на 0,17 пунктів). Необхідно запровадити диспансерне спостереження із моніторингом фіброгенезу (Fibrotest/Fibroscan) і канцерогенезу (α -фетопротейн, УЗД) не лише за хворими із ХГС, але і за тими, хто досяг авіремії.

Розглядали й інші актуальні питання діагностики і терапії розповсюджених інфекційних хвороб. Зокрема, проф. А.О. Руденко і співавт. (*Київ*) встановили, що гострі вірусні інфекції нервової системи супроводжуються підвищенням активності різних ланок імунної системи (насамперед системи фагоцитозу), збільшенням у складі лімфоцитів цитотоксичних клітин і особливо природних кілерів, зниженням імунорегуляторного індексу, вираженими симптомами автоімунного конфлікту, готовністю більшого числа Т-лімфоцитів до апоптозу. У цих умовах ефективним виявився циклоферон. На питаннях діагностики лямбліозу і ефективності лікування хворих зі застосуванням препарату макмірору (ніфуразел) зупинилась проф. К.І. Бодня (*Харків*). Проблему ведення неінфікованих дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, які мають зниження антропометричних показників, затримку нервово-психічного розвитку, хронічну білково-енергетичну недостатність, анемію; смертність їх у постнеонатальному періоді в 5,8 рази вище, ніж здорових дітей, підняли проф. І.В. Богадельников і співавт. (*Сімферополь*). Синдром холестазу в клініці інфекційних хвороб у дітей, сучасні підходи до лікування з використанням урсодезоксихолевої кислоти висвітлює проф. С.О. Крамарьов і В.О. Шадрин (*Київ*), на ефективності застосування індукторів інтерферону при внутрішньоклітинних інфекціях зупинилась проф. Л.Р. Шостакович-Корецька (*Дніпропетровськ*), досвідом лікування ВІЛ-інфікованих дітей в АР Крим поділилась доц. Н.В. Римаренко (*Сімферополь*), на клінічних симптомах, які спонукали запідозрити і підтвердити діагноз ВІЛ/СНІДу в дітей, зупинилась доц. Н.П. Скородумова і співавт. (*Донецьк*), про раціональну терапію бактерійних ускладнень респіраторних вірусних інфекцій, зокрема ефективність використання цефодокса, доповів проф. Г.О. Леженко (*Запоріжжя*), на доцільності застосування тантум-верде при запальних процесах у ротоглотці у дітей наголосила головний дитячий отоларинголог АР Крим Л.В. Гуляева (*Сімферополь*), імунно-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

генез пробіотиків при Епштейна-Барр вірусній інфекції у дітей висвітлювала доц. О.В. Виговська і співавт. (Київ). Проф. О.М. Домашенко і співавт. (Донецьк) зробили змістовну доповідь про вперше виявлені і лабораторно підтверджені випадки гарячки Західного Нілу в Донецькій області, які перебігали як тяжка нейроінфекція (серозний менінгіт і менінгоенцефаліт). На ролі білків гострої фази в патогенезі грипу, а також ефективності застосування у комплексній терапії, особливо при пізній госпіталізації хворих і загрозі розвитку ускладнень, церулоплазміну (біоцерулін) зупинились І.З. Карімов і співавт. (Сімферополь); комплексну імунотерапію інфекцій, спричинених цитомегаловірусами і вірусом Епштейна-Барр, зі застосуванням лікопіда і циклоферону виклав канд. мед. н. О.В. Назар (Київ). Досвідом застосування внутрішньовенних імуноглобулінів при лікуванні дітей, хворих на ВІЛ/СНІД, поділилась О.В. Говорун (Миколаїв), фармакотерапію вірусних гепатитів у дітей, ефективність індукторів ендегенного інтерферону як етіотропних і патогенетичних лікувальних засобів висвітлювали проф. М.Г. Романцов і О.М. Ліберанська (Санкт-Петербург, РФ), на особливостях антибактерійної терапії при ускладненому перебігу грипу, зокрема з використанням цефтриаксону, зупинились канд. м. н. О.А. Козловський і А.О. Дегтярьова (Сімферополь), клініко-патогенетичне значення антиендотоксину імунітету і метаболічної інтоксикації при грипі та способи терапії доповіли Д.К. Шмойлов і співавт. (Сімферополь), на антибіотикотерапії гострих кишкових інфекцій у дітей зупинився проф. Г.О. Леженко (Запоріжжя), сучасні аспекти етіотропної та імунomodуювальної терапії герпесвірусних інфекцій за допомогою протефлазиду висвітлювали канд. мед. н. Т.А. Ачкасова і співавт. (Сімферополь).

Інформативними, добре оформленими були стендові доповіді.

На пленумі Асоціації інфекціоністів України з доповіддю виступив президент Асоціації М.А. Андрейчин, який детально зупинився на досягненнях і проблемах, які постають перед лікарями-інфекціоністами і інфекційною службою України в умовах реформи охорони здоров'я, запропонував шляхи удосконалення надання допомоги хворим. Також проф. М.А. Андрейчин зачитав лист Міністру охорони здоров'я України, чл.-кор. НАМНУ, професору Р.В. Богатирьовій.

Ряд проблемних аспектів доповіді спонукали учасників пленуму до активного обговорення та висунення пропозицій. На пленумі прийнято ряд важливих рішень щодо подальшої роботи Асоціації інфекціоністів України і звернень до урядових структур країни.

У межах конференції відбулись наради завідувачів кафедр інфекційних хвороб і дитячих інфекційних хво-

роб, на яких розглядались питання викладання інфекційних хвороб у вищих медичних навчальних закладах III-IV рівнів акредитації в умовах реформи охорони здоров'я.

Прийнято рішення науково-практичної конференції і наради завідувачів кафедр інфекційних хвороб для впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я України.

РІШЕННЯ

ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ І ПЛЕНУМУ АСОЦІАЦІЇ ІНФЕКЦІОНІСТІВ УКРАЇНИ «ВІРУСНІ ХВОРОБИ. ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ/СНІД»

Пленум Асоціації інфекціоністів України, проаналізувавши епідеміологічні та інфекційні процеси і дані нових наукових досліджень, констатує, що інфекційні захворювання становлять суттєву загрозу генофонду і національній безпеці України. У зв'язку з цим пропонуємо таке:

1. Zobov'язati vsi oblasni ta AP Krim naukovo-medичні товариства інфекціоністів долучитись до реалізації Державної цільової соціальної програми з профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 р. і домогтись повної прозорості та обґрунтованої черговості при складанні списків хворих і надання їм допомоги. До створюваних з цією метою комісій залучити завідувачів профільних кафедр або їх представників.

2. Повторно звернутися до МОЗ України про неприпустимість скорочення інфекційних ліжок, у тому числі дитячих, під час реформування охорони здоров'я України та просити переглянути норми роботи інфекційного ліжка у бік зменшення порівняно з терапевтичними.

3. Клопотати перед МОЗ України про об'єднання обласних центрів профілактики і боротьби зі СНІДом, обласних інфекційних лікарень (відділень) і кафедр інфекційних хвороб медичних університетів в єдині потужні центри (на прикладі Івано-Франківської області).

4. Створити робочі групи з розробки клінічних настанов з діагностики і лікування найбільш поширених інфекційних та паразитарних хвороб.

5. Просити МОЗ і обласні департаменти охорони здоров'я забезпечити медичних працівників сучасними надійними засобами захисту при роботі з контагіозними, висококонтагіозними та особливо небезпечними інфекціями.

6. Просити МОЗ вилучити з показників оцінки ефективності роботи санітарно-епідеміологічної служби рівень інфекційної захворюваності. Створити незалеж-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

ний від цієї служби Центр моніторингу інфекційних і паразитарних хвороб.

7. Просити ЦМК МОЗ ввести обов'язкове вивчення студентами 6 курсу, інтернами суміжних спеціальностей і лікарями-курсантами клінічної паразитології та тропічної медицини.

8. Звернутися з проханням до Державної санітарно-епідеміологічної служби організувати щоквартальний випуск електронного бюлетеня з проблем інфекційних і паразитарних хвороб.

9. Просити МОЗ звернутися до Кабінету міністрів України з проханням поновити виконання програми Кабінету Міністрів зі зміцнення матеріально-технічної бази інфекційних стаціонарів.

10. Просити МОЗ вирішити питання про разові закупки і прискорити реєстрацію високоефективних препаратів для лікування хворих на тяжкі форми малярії, лейшманіозів та інших тропічних хвороб.

11. Запропонувати МОЗ увести обов'язкові уніфіковані лабораторні методи дослідження для діагностики інфекційних і паразитарних захворювань.

12. Затвердити положення про медаль святого Роха (покровителя інфекційних хворих і захисника від епідемій) для нагородження кращих медичних сестер за

багаторічну сумлінну працю в наданні допомоги інфекційним хворим.

13. Надати одноразову матеріальну допомогу членам Асоціації, які її гостро потребують у зв'язку з тяжким захворюванням чи інвалідністю.

14. Протягом 2014-2015 рр. підготувати до друку довідник Асоціації інфекціоністів України (третє доповнене і виправлене видання).

15. Рекомендувати профільним кафедрам і НДІ розширити тематику науково-прикладних і фундаментальних досліджень з проблеми ВІЛ/СНІДу з метою підвищення ефективності терапії, діагностики та профілактики цієї недуги.

16. Терміново здійснити перереєстрацію обласних і АР Крим науково-медичних товариств інфекціоністів.

Добре було організовано й дозволя учасників конференції. У вільний від засідань час вони здійснили цікаву екскурсію в один із мальовничих палаців Кримського півострова – Масандрівський, де ознайомились з його історією.

Доц. О.Л. Івахів, секретар правління Асоціації інфекціоністів України.

**ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»
ПРОСИМО ДОТРИМУВАТИСЬ НАСТУПНИХ ВИМОГ**

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів. Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові (обов'язково українською мовою), посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора, його E-mail чи телефон, за якими можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати українською мовою на одному боці аркуша формату A4(210x297 мм), через 1 інтервал, кегль 12, шрифт Times New Roman. Робота публікуватиметься лише за умови надсилання її електронного варіанту, записаного у форматі DOC чи RTF (Microsoft Word за стандартом IBM). Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі TIF чи JPG. З електронним носієм висилається 1 друкований примірник статті.

3. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладу або організації, де вона виконана.

4. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою: вступ, пацієнти (матеріали) і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен з цих розділів тексту слід виділити.

5. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).

6. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI).

7. Бібліографія повинна містити роботи за останні 10 років. Тільки у разі цитування фундаментальних праць допускаються посилання на окремі раніші публікації. Список літератури наводиться у двох варіантах: перший оформляється відповідно до «Прикладів оформлення бібліографічного опису в списку джерел» (Бюлетень ВАК України. – 2007. – № 2); другий – джерела латиницею у транслітерованому вигляді (механічна передача кириличного тексту й окремих слів латиницею при другорядній ролі звукової точності – можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.kh.ua/>). Ідентифікацію статті наводити за doi.

Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті, незалежно від мови оригіналу.

8. До усіх статей додаються короткі україно- та англомовні резюме з ключовими словами, а, відповідно до вимог міжнародних баз даних наукової літератури *Scopus*, *Index Copernicus* і *DOAJ* – ще й розширене резюме (1,5-2 сторінки – близько 6 тисяч знаків) та ключові слова англійською мовою. Задля гарантії якості перекладу воно має бути завізоване представником кафедри іноземних мов університету чи фахівцем бюро перекладів.

9. Обсяг оригінальної статті, включаючи малюнки, літературу, резюме, не має перевищувати 8-10 сторінок, обсяг огляду літератури, лекції – 12 сторінок, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок, інших повідомлень (ювілеї, події) – 2-3 сторінки,

10. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. Редакція без узгодження з авторами виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, скорочує текст. Роботи з великою кількістю змістових недоречностей, граматичних помилок, а також ті, які не відповідають усім перерахованим вище вимогам, до друку не приймаються. Авторський гонорар не виплачується. Авторам надсилаються відбитки статей, рукописи не повертаються. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу, а також статті, що замовлені редакцією, рецензії, дописи про ювілеї та події з наукового життя.

Статті надсилати за адресою: журнал «Інфекційні хвороби». Медичний університет, Майдан Волі, 1; м. Тернопіль, 46001. **E-mail:** infecdis@ukr.net

Редакція журналу