

1(75)2014

- Епштейна-Барр вірусна інфекція
- Вірусні гепатити
- ГРВІ
- ВІЛ-інфекція/СНІД
- Токсоплазмоз
- Сальмонельоз

1(75)2014

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. Крамарьов,
Ю.І. Кундієв,
В.Ф. Марієвський,
І.О. Ситник,
М.Д. Чемич,
Ю.І. Фещенко.

І.В. Богадельніков (Сімферополь),
Н.О. Виноград (Львів),
В. Гальота (Бидгощ, Польща),
Б.А. Герасун (Львів),
О.А. Голубовська (Київ),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
Г.М. Дубинська (Полтава),
О.К. Дуда (Київ),
В.І. Задорожна (Київ),
І.А. Зайцев (Донецьк),
О.М. Зінчук (Львів),
І.З. Карімов (Сімферополь),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
В.М. Козько (Харків),
І.П. Колеснікова (Київ),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В.П. Малий (Харків),
Л.В. Мороз (Вінниця),
В.Д. Москалюк (Чернівці),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
Є.В. Нікітін (Одеса),
К.С. Плочев (Софія, Болгарія),
В.І. Покровський (Москва, Росія),
А.О. Руденко (Київ),
О.В. Рябоконт (Запоріжжя),
С. Маріна (Софія, Болгарія),
М.С. Суремченко (Дніпропетровськ),
Л.А. Ходак (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

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

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

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: infecdis@ukr.net

Розповсюдження журналу
за передплатою.

Одержуван 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 № 11 від 25.02.2014 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 26.02.2014 р.

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

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

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

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- Крамарьов С.О., Виговська О.В. (Київ)
Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей: імунний статус, підходи до лікування

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Рябіченко В.В., Чемич М.Д. (Суми)
Клініко-епідеміологічні особливості хронічного гепатиту С
- Попович О.О. (Вінниця)
Комбінована протівірусна терапія хронічного гепатиту С з щоденним режимом введення лаферобіону
- Федчишин Н.Є., Романюк Л.М., Завіднюк Н.Г., Теренда Н.О. (Тернопіль)
Епідеміологічні предиктори інфікування вірусом гепатитів В і С співробітників та студентів ТДМУ імені І.Я. Горбачевського
- Андрейчин М.А., Васильєва Н.А., Йосик Я.І., Нікітін Є.В. (Тернопіль, Одеса)
Цитокиновий профіль у хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції
- Баланюк І.В. (Чернівці)
Корекція дисбіозу товстої кишки хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД
- Климнюк С.І., Романюк Л.Б., Заріцька М.Д., Кучмак О.Б., Стрельбицька І.В., Борак В.П. (Тернопіль)
Формування мікробіоценозу ротоглотки та кишечнику у новонароджених дітей з перинатальною патологією
- Гафарова М.Т., Вербенець О.А. (Сімферополь, Севастополь)
Особливості захворюваності на марсельську гарячку серед професійних груп ризику
- Ліпковська І.В., Копча В.С. (Одеса, Тернопіль)
Імунологічні особливості токсоплазмозу, асоційованого з цитомегаловірусною, герпетичною та Епштейна-Барр-вірусною інфекцією, у вагітних
- Грижак І.Г. (Івано-Франківськ)
Лабораторна діагностика церебрального токсоплазмозу
- Алексанян Т.І., Задорожний А.М., Зінчук О.М., Зубач О.О., Орфін А.Я., Чудіна Ю.А. (Львів)
Токсоплазмоз головного мозку в імунокомпетентних осіб
- Усачова О.В., Пахольчук Т.М., Сіліна Є.А., Матвеева Т.Б., Печугіна В.В., Чаяло А.В., Шульга О.В. (Запоріжжя)
Сучасні особливості патогенетичної терапії сальмонельозу у дітей

CONTENTS

EDITORIAL

- Kramariov S.O., Vyhovska O.V. (Kyiv)
Epstein-Barr Viral Infection in Children: Immune Status Approaches to Treatment

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Ryabichenko V.V., Chemych M.D. (Sumy)
Clinical and Epidemiological Features of Chronic Hepatitis C
- Popovych O.O. (Vinnytsia)
Combination Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis C with Daily Application of Laferobion
- Fedchyshyn N.Ye., Romanyuk L.M., Zavidnyuk N.H., Terenda N.O. (Ternopil)
Epidemiological Predictors of Infection with Hepatitis B and C Staff and Students of I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University
- Andreychyn M.A., Vasyliieva N.A., Yosyk Ya.I., Nikitin Ye.V. (Ternopil, Odessa)
Cytokine Type for Patients with Acute Respiratory Viral Infections
- Balanyuk I.V. (Chernivtsi)
Correction of Colon Dysbiosis in Patients with HIV-Infection/AIDS
- Klymnyuk S.I., Romanyuk L.B., Zaritska M.D., Kuchmak O.B., Strelbytska I.V., Borak V.P. (Ternopil)
Formation Oropharyngeal and Intestine Microbiota in Newborns with Perinatal Pathology
- Hafarova M.T., Verbenets O.A. (Simferopol, Sevastopol)
Peculiarities of Morbidity Marseilles Fever Among Professional Groups of Risk
- Lipkovska I.V., Kopcha V.S. (Odesa, Ternopil)
Immunological Features of Toxoplasmosis, Associated with Cytomegaloviral, Herpetic and Epstein-Barr-Viral Infection, for Pregnant
- Hryzhak I.H. (Ivano-Frankivsk)
Laboratory Diagnostics of Cerebral Toxoplasmosis
- Aleksanyan T.I., Zadorozhny A.M., Zinchuk O.M., Zubach O.O., Orfin A.Ya., Chudina Yu.A. (Lviv)
Cerebral Toxoplasmosis in Immunocompetent Persons
- Usachova O.V., Pakholchuk T.M., Silina Ye.A., Matveyeva T.B., Pechuhina V.V., Chayalo A.V., Shulha O.V. (Zaporizhzhia)
Modern Features of Pathogenic Therapy Salmonellosis in Children

ЗМІСТ

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

Циркуляція *Neisseria meningitidis* у східних областях України

Бутов Д.О. (Харків)

Вплив фагоцитарної активності крові у хворих на мультирезистентний рецидив туберкульозу легень при стандартній хіміотерапії

Борисова Л.І., Зайков С.В. (Вінниця)

Аналіз епідеміологічної ситуації з туберкульозу в зонах радіоекологічного контролю Вінницької області в період 1986-2010 роки

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Міронов О.М., Супотницький М.В., Лебединська О.В. (Москва, Росія)

Феномен антитілозалежного посилення інфекції у вакцинованих і перехворілих (частина II)

Волоха А.П. (Київ)

Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) у дітей

Бідованець О.Ю. (Тернопіль)

Особливості перебігу TORCH-інфекцій у жінок репродуктивного віку

Шевчук Т.І. (Вінниця)

Личинкові зоонозні гельмінтози як біологічна, медична і соціальна проблема

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Рябоконт Ю.Ю., Іпатова Д.П. (Запоріжжя)

Фіброзуючий альвеоліт як позапечінковий прояв в умовах системності уражень при хронічній HCV-інфекції

Ходак Л.А., Браїлко В.І. (Харків)

Особливості ураження нервової системи при ентеровірусній інфекції у дітей

Лось-Яценко Н.Г., Карімов І.З., Козловський О.А., Пенковська Н.О., Одинаць О.А. (Сімферополь)

Випадок помилки при диференційній діагностиці туляремії та онкопатології

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

До ювілею видатного інфекціоніста, професора Бориса Абрамовича Герасуна

CONTENTS

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

58 Circulation *Neisseria Meningitidis* in East Regions of Ukraine

Butov D.O. (Kharkiv)

62 The Influence of the Phagocytic Activity of the Blood in Patients with Multi-Drug-Resistant Recurrent Pulmonary Tuberculosis with Standard Chemotherapy

Borisova L.I., Zaykov S.V. (Vinnytsia)

66 Analysis Epidemiological Situation of Tuberculosis in Zones Radiological Control of Vinnytsia Region During Years from 1986 to 2010

REVIEWS AND LECTURES

Mironov O.M., Supotnitsky M.V., Lebedynska O.V. (Moscow, Russia)

69 The Phenomenon of Antibody-Dependent Enhancement of Infection in Vaccinated and Convalescents (Part II)

Volokha A.P. (Kyiv)

80 Lyme Disease (Borreliosis) In Children

Bidovanets O.Yu. (Ternopil)

88 Course Features of TORCH-Infections in Women of Reproductive Age

Shevchuk T.I. (Vinnytsia)

95 Larval Zoonotic Helminthiasis as Biological, Medical and Social Problem

BRIEF REPORTS

Ryabokon Yu.Yu., Ipatova D.P. (Zaporizhzhia)

101 Fibrosis Alveolitis as Extrahepatic Implication in the Conditions of Systemic Features at Chronic HCV-Infection

Khodak L.A., Brailko V.I. (Kharkiv)

105 Peculiarities of Nervous System Defeat in Children with Enteroviral Infection

Los-Yatsenko N.H., Karimov I.Z., Kozlovsky O.A., Penkovska N.O., Odynets O.A. (Simferopol)

110 Diagnostic Mistake at Differentiation Among Rabbit-Fever and Oncology

JUBILEES AND EVENTS

112 To the Anniversary of Prominent Infectionist, Professor Borys Abramovych Herasun

© Крамарьов С.О., Виговська О.В., 2014
УДК 616-022.7:578.825.13]-053.-085:612.017.1

С.О. Крамарьов, О.В. Виговська

ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ У ДІТЕЙ: ІМУННИЙ СТАТУС, ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця



У дітей з різними клінічними формами Епштейна-Барр вірусної інфекції досліджено показники клітинної, гуморальної ланки імунітету, рівень інтерферону α та γ , основних прозапальних та протизапальних цитокінів – інтерлейкіну 2, 4, 6, 10, 1 β , фактору некрозу пухлин- α . Залежно від виявлених змін запропоновані різні схеми терапії, в тому числі із застосуванням пробіотиків, противірусних препаратів. Представлені результати клініко-лабораторної терапії розроблених персоналізованих схем лікування інфекційного мононуклеозу та хронічної активної форми Епштейна-Барр вірусної інфекції.

Ключові слова: Епштейна-Барр вірус, інфекційний мононуклеоз, хронічна форма, імунітет, інтерферони, цитокіни, лікування.

Епштейна-Барр вірусна (ЕБВ) інфекція характеризується пожиттєвою персистенцією вірусу в клітинах імунної системи, варіабельністю, поліморфізмом клінічних симптомів, що створюють складності для діагностики та лікування. У дітей клініко-імунологічні прояви інфекції більш різноманітні, ніж у дорослих, частіше зустрічаються безсимптомні, атипові, хронічні форми та реактивація інфекції [1, 2]. У дітей із вираженою імунною недостатністю (ІН) та імунною дис-

функцією (ІД) можливе виникнення генералізованих форм ЕБВ-інфекції із ураженням ЦНС та периферичної нервової системи (ПНС), ураженням інших внутрішніх органів [3, 4]. Генералізовані форми ЕБВ-інфекції нерідко закінчуються летально [3]. ЕБВ-інфекція носить рецидивуючий характер, особливо у пацієнтів із вродженим або набутих імунodefіцитними станами (ІДС), причинами яких можуть бути: перенесені інфекційні захворювання або тяжка соматична патологія, ВІЛ-інфекція, несприятлива екологічна ситуація, онкологічні захворювання та ін. [1, 5, 6]. ЕБВ-інфекція являє собою імунологічний парадокс; клінічні прояви, патогенез цієї інфекції – це результат імунного «двобою» між інфікованими В-лімфоцитами та цитоплазматичними Т-лімфоцитами (ЦТЛ). Вірус як спрчинює адаптаційно-компенсаторні зміни з боку імунної системи, так і чинить імуносупресивну дію і як наслідок викликає імунні порушення клітинної та гуморальної ланки імунітету, цитокінового, інтерферонового статусу, факторів вродженої резистентності [7-9]. За відсутності адекватного контролю з боку основних факторів противірусного імунітету можлива неконтрольована проліферація В-лімфоцитів, яка може призводити до малігнізації інфікованих вірусом клітин із розвитком лімфопроліферативних захворювань (ЛПЗ) [10, 11]. Дослідження останніх років показують, що розвиток ЕБВ асоційованих ЛПЗ є не лише спадково детермінованим (наприклад синдром Дункана), а через можливість інфікувати та персистувати як в клітинах імунної системи (В-лімфоцити, Т-лімфоцити, НК-клітини, дендритні клітини, макрофаги, моноцити, нейтрофіли), так і в не імунних клітинах (епітелій слизової носо-, ротоглотки, протоків слинних залоз, шлунку, шийки матки, ендотелій судин та ін.) можливий розвиток різноманітних ЛПЗ, асоційованих із ЕБВ (лімфоми, назофарингеальна карцинома, рак шлунку, кишечника, шийки матки та ін.) [9-11]. Крім того, на фоні тривалої персистенції ЕБВ в організмі можливе формування аутоімунної патології, асоційованої із ЕБВ (червоний вовчак, ревматоїдний артрит, гломерулонефрит, синдром Альц-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

геймера, виразково-некротичний ентероколіт та ін.), та синдрому хронічної втоми [12, 13].

Таким чином, наслідки інфекційного процесу при ЕБВ-інфекції визначають як властивості збудника, так і особливості імунної реактивності дитини. При цьому збудник захворювання служить основним позитивним регулятором імунної відповіді: якщо він видалений із організму, то імунна відповідь припиняється шляхом апоптозу – запрограмованої загибелі клітин імунної системи, активованих у процесі імуногенезу; якщо ж збудник продовжує тривало персистувати в організмі, розвивається хронічна інфекція, яка часто супроводжується розвитком імунопатологічних процесів із подальшим розвитком імунної дисфункції, вторинного імунодефіцитного стану, ЕБВ асоційованих ЛПЗ та автоімунної патології [14, 15].

Мета дослідження – розробити персоналізовані підходи до лікування різних клінічних форм ЕБВ-інфекції залежно від імунного статусу. Лікувальна тактика при гострій формі ЕБВ-інфекції спрямована на профілактику формування хронічної форми інфекції, а при хронічній формі – на запобігання розвитку ЕБВ асоційованих ЛПЗ та автоімунної патології.

Під нашим спостереженням перебувало 330 дітей віком від 1,8 до 18 років, хворих на ЕБВ-інфекцію, із них 185 хворих на гостру ЕБВ-інфекцію у вигляді інфекційного мононуклеозу (ІМ) та 145 дітей із хронічною активною формою ЕБВ-інфекції, що знаходились на лікуванні у дитячій клінічній інфекційній лікарні м. Києва впродовж останніх семи років. Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження, виявлення специфічних маркерів ЕБВ-інфекції – антитіл класів IgM VCA, IgG VCA, IgG EA, IgG EBNA до ЕБВ, визначення ДНК ЕБВ у крові та слині. Дослідження експресії диференційованих маркерів CD (*cluster differentiation*) та мембранних імуноглобулінів (mIg) проводилося в лабораторії імунології Міжнародного центру астрономічних і медико-екологічних досліджень Національної академії наук України (завідуюча лабораторією – к.мед.н. Н.М. Тарадій) і включало вивчення експресії маркерів: CD3, CD4, CD8, CD7, CD16, CD20, CD22, CD25, CD45, CD95 та mIg – mIgA, mIgD, mIgM, mIgG. Інтерфероновий статус включав дослідження у сироватці крові рівня інтерферонів (ІФН) – ІФН- α , ІФН- γ , цитокіновий статус, дослідження вмісту у сироватці крові основних цитокінів – інтерлейкіну (ІЛ)-2, -4, -6, -10, -1 β , фактору некрозу пухлини (ФНП)- α , колонієстимулюючого фактору (КСФ). ІФН та ІЛ визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартних систем виробництва ООО «Цитокін» (СПб) в лабора-

торії патофізіології та імунології Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України (зав. лабораторії д.мед.н., професор О.Ф. Мельников). Дослідження проводилися при надходженні до стаціонару.

Референтні значення досліджували у групі порівняння, до якої увійшло 15 практично здорових дітей віком від 2 до 18 років. Статистичну обробку результатів проводили методами описової статистики [16].

Імунний статус хворих на ЕБВ-інфекцію незалежно від клінічної форми при першому обстеженні до початку лікування характеризувався змінами параметрів клітинного, гуморального імунітету, інтерферонового та цитокінового статусу. В результаті були отримані дані, які дозволили розробити персоналізовану терапію різних клінічних форм ЕБВ-інфекції залежно від імунного статусу хворого. Умовно пацієнтів по результатам отриманих досліджень ми розділили на чотири групи.

У 22,3 % пацієнтів (перша група) із ЕБВ-інфекцією при першому обстеженні ми отримали зміни показників імунного статусу, які розцінили як ефективний (адекватний) тип імунної відповіді. У них було зареєстровано високу експресію кластерів диференціювання CD3, CD4, CD7, CD25, CD45, CD95, CD16, CD20, CD22, mIgM, mIgD ($p < 0,05$), тенденцію до зниження експресії CD8 ($p > 0,05$), тенденцію до підвищення експресії mIgA, mIgG ($p > 0,05$), значне підвищення рівня у сироватці крові ІФН- γ від 50 до 145,5 разу та в меншій мірі ІФН- α – у 5-13 разів, значне підвищення рівня основних прозапальних та протизапальних цитокінів – ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-1 β ($p < 0,05$). У 31,9 % пацієнтів (друга група) ми отримали дані імунного статусу, які розцінили також як ефективний тип імунної відповіді. В обстежених дітей відзначалася помірна активація клітинної ланки і помірна недостатність гуморальної ланки імунітету – підвищення експресії CD3, CD7, CD8, CD16, CD25, CD45, CD95 ($p < 0,05$), зниження експресії CD4, CD20, CD22 ($p < 0,05$), зниження експресії mIgA, mIgG ($p < 0,05$), тенденція до зниження експресії mIgM, mIgD ($p > 0,05$), помірне підвищення у сироватці крові рівня ІФН- γ – у 2-50 разів, ІФН- α – в 1,5-5 разів, дисбаланс з боку основних цитокінів – значне підвищення рівню ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-1 β , незначне зниження ІЛ-10 та ФНП- α ($p < 0,05$). Згідно з джерелами літератури, ефективний тип імунної відповіді при ЕБВ-інфекції проявляється підвищенням вмісту CD3, CD4, CD8, CD16, CD20-лімфоцитів, рівня IgA, IgM і IgG, активацією пізніх етапів апоптозу (підвищенням рівня CD95), рівня ІФН- α , ІФН- γ , ІЛ-1 β і ФНП- α [7, 9, 17]. При ефективній імунній відповіді, за даними деяких авторів,

кількість CD4, CD8, CD16 і CD25-лімфоцитів відповідає рівню у здорових дітей, кількість CD3-лімфоцитів знижується, рівень IgG також знижений [18].

Особливості клінічного перебігу та наслідки ЕБВ-інфекції залежать від превалювання характеру імунної відповіді – клітинної-Th1-подібної або гуморальної-Th2-подібної [17]. Контроль за поширенням вірусу в організмі людини здійснюється спочатку на до-імунному етапі в основному системою ІФН та НК-клітинами, а потім CD8 (ЦТЛ), CD4 (Т-хелперами), які беруть участь в елімінації ЕБВ [1, 11]. При сприятливому перебігу ЕБВ-інфекції по мірі зниження вірусного та антигенного навантаження більша частина активованих Т-лімфоцитів, які виконали свою функцію, гине за механізмом апоптозу, а інші перетворюються на клітини пам'яті, утворюються нейтралізуючі антитіла до різних вірусних антигенів, які блокують проникнення вірусу в чутливі до нього клітини й елімінують вірус з позаклітинного сектору [19]. У більшості імунокомпетентних людей первинне інфікування ЕБВ у вигляді ІМ закінчується клінічним одужанням. При цьому вірус залишається в організмі людини довічно. Ефективний тип імунної відповіді запобігає виникненню хронічної форми, активації і клінічній маніфестації ЕБВ-інфекції. При ЕБВ-інфекції ефективний захист та елімінація вірусу досягається лише при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1-типу [7, 17].

Враховуючи отримані дані, ми вважаємо, що пацієнтам з таким імунним статусом в лікуванні достатньо лише симптоматичної (базисної) терапії, яка включає в себе лікувально-охоронний режим, дієту з обмеженням гострих, смажених страв, дезінтоксикаційну терапію (ентеросорбенти, в тяжких випадках – введення глюкозо-сольових розчинів парентерально), місцеве лікування (полоскання горла розчинами антисептиків, місцеві антисептики), симптоматичну терапію (жарознижувачі, знеболювальні засоби), антибактерійні препарати (АБП) показані при наявності гнійного, некротичного тонзиліту та при приєднанні вторинної бактерійної інфекції, про що свідчить збереження впродовж 3 діб і довше виражених запальних змін з боку загального аналізу крові у дітей з явищами тонзиліту [18]. За наявності катарального тонзиліту антибактерійна терапія не показана. У тих випадках, коли виникає необхідність призначення АБП, слід враховувати, що амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін і препарати, які їх містять) протипоказані через високий ризик розвитку екзантеми [4, 7]. З урахуванням можливої бактерійної флори (гемофільна паличка, стафілокок, піогенний стрептокок, кандиди) призначаються цефалоспори 1-3-го по-

коління, сучасні макроліди. Протигрибкові препарати показані при підозрі на грибову етіологію тонзиліту [5]. За наявності у клінічній картині захворювання некротичного тонзиліту або тонзиліту, що супроводжується гнилою запахом із рота, показаний метронідазол. У цьому випадку з великою часткою ймовірності в ураженні мигдаликів беруть участь анаеробні бактерії [18]. Згідно з доступною нам літературою, більшість як вітчизняних, так й іноземних дослідників використовують для лікування ЕБВ-інфекції із адекватним типом імунної відповіді лише симптоматичну (базисну) терапію та показують, що в подальшому у більшості імунокомпетентних дітей після перенесеної інфекції формується протівірусний імунітет, на тлі якого вірус не проявляє активності [4, 8, 20]. При катamnестичному спостереженні за такими дітьми рецидиви ІМ у них не розвиваються, ймовірність переходу інфекції в хронічну форму складає до 15-25 % випадків [1, 8].

Дітям із ефективним типом імунної відповіді, в яких має місце дисбаланс з боку цитокінів, незначне зниження експресії основних протівірусних факторів – CD4 та CD8, з метою корекції виявлених порушень додатково до базисної терапії показані пробіотики. В літературі є достатньо робіт, присвячених застосуванню пробіотиків для корекції місцевого та загального імунітету при різній патології, імунокоригуюча дія яких доведена [20, 21]. Основними ефектами пробіотиків є індукція синтезу ІФН, цитокінів, імуноглобулінів, комплементу, пропердину, активація клітинної ланки імунітету, фагоцитарної активності нейтрофілів і гуморального імунітету, стимуляція місцевого імунітету (макрофаги, sIgA, коліцини, перекис водню), здатність пробіотиків до перехоплення і виведення вірусів, завдяки феномену молекулярної мімікрії і наявності рецепторів, набутих від епітелію мікроорганізму, підтримці імунокомпетентних клітин в стані субактивації [21, 22]. У доступній літературі трапляються поодинокі роботи, присвячені ефективності застосування пробіотиків при ЕБВ-інфекції [22]. Ефективність пробіотиків у цих роботах описана в комплексній терапії в поєднанні із протівірусними препаратами, тому, згідно літературних джерел, при ЕБВ-інфекції тяжко довести, саме на які зміни в імунній системі діють ці препарати. Це є перспективним дослідженням і воно потребує подальшого вивчення.

У 34,9 % обстежених дітей (третя група) із ЕБВ-інфекцією зареєстрували імунну дисфункцію, яка проявилася в порушенні регуляції імунної відповіді Т-хелперами 1-го та 2-го типів (Th1, Th2). У хворих реєстрували помірне зниження експресії CD3, CD4, CD7, CD8, CD16, CD25, CD45, CD95 ($p < 0,05$), підвищення

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

експресії CD20, CD22, mIgA, mIgG, mIgM, mIgD ($p < 0,05$), помірне зниження рівня у сироватці крові ІФН- γ та ІФН- α , дисбаланс з боку цитокінів у вигляді значного підвищення рівня ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-1 β , зниження рівня ІЛ-10, ФНП- α , КСФ ($p < 0,05$). У 10,9 % пацієнтів із ЕБВ-інфекцією (четверта група) реєстрували глибокі імунні порушення у вигляді недостатності як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету, значного зниження (навіть до 0 пг/мл) рівня ІФН- γ та ІФН- α , цитокінів – ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α ($p < 0,05$).

Порушення імунного статусу у цих дітей можуть приводити до тривалої персистенції ЕБВ в організмі хворого та неповного пригнічення реплікації вірусу. За цих умов відбувається активація умовно-патогенної мікрофлори, вірусних, грибкових захворювань. А на фоні тривалої персистенції ЕБВ за відсутності адекватної імунної відповіді можливий розвиток ЕБВ асоційованих ЛПЗ, автоімунної патології [12, 14]. За даними багатьох дослідників, при ЕБВ-інфекції, особливо тяжкій формі ІМ та хронічній формі, відзначається дисбаланс імунологічних показників, який вказує на формування імунної дисфункції із вираженою депресією клітинного імунітету, дисімуноглобулінемії – зниженням вмісту IgG, IgA, підвищенням IgM, слабкою системною продукцією ІФН- γ , ІФН- α , ФНП- α ; підвищенням рівня ІЛ-6, ІЛ-10 [23]. Депресія клітинної ланки імунної відповіді, згідно з даними літератури, характеризується різким дисбалансом клітин, із переважанням зниження вмісту CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD4/CD8, зниженням функціональної активності фагоцитів [1, 10, 15]. Усім пацієнтам із таким типом імунної відповіді, не залежно від того, чи це первинна форма чи хронічна активна форма ЕБВ-інфекції, з метою запобігання небажаних наслідків інфекції, розвитку ЕБВ асоційованих ЛПЗ, автоімунної патології показана противірусна терапія із застосуванням препаратів аномальних нуклеозидних аналогів (АНА) (ацикловір, валацикловір, фамцикловір, ганцикловір та ін.). Особливістю їх дії є те, що вони представляють собою неактивну форму проліків, яка перетворюється на активну форму шляхом монофосфорилювання під дією вірусних кіназ, а потім під дією вже клітинних ферментів «господаря» переходить в трифосфатну форму й порушує синтез вірусної ДНК. ЕБВ має два ферменти, які потенційно здатні викликати активацію цих нуклеозидних аналогів. Це – тимідинкіназа (продукт гена BXLf-1) і протеїнкіназа (продукт гена BGLF-4) [8, 18]. Вирішальним моментом, що визначає можливість ефективного застосування препаратів АНА, є те, що ці ферменти синтезуються тільки при літичному циклі розвитку вірусу

та не утворюються при латентному циклі розвитку, а при гострій та хронічній активній формі інфекції має місце літичний цикл розвитку, тому й слід при них очікувати ефект від противірусних препаратів із зазначеним механізмом дії [24, 25]. В роботах E. Gershburg, J.S. Pagano (2005), M. Ballout et al. (2007) показано, що препарати АНА пригнічують реплікацію ЕБВ *in vitro*, в працях Tynell E. et al. (1996), Miller C.S. et al. (2005), Balfour H.H.Jr. et al. (2007) та ін. – що вони пригнічують реплікацію ЕБВ *in vivo* [24, 26]. В доступній нам літературі достатньо повідомлень про клінічну ефективність препаратів АНА при ЕБВ-інфекції (Simon M.W., 2002; Hino H. et al., 2007; та ін.) [24-26]. Є повідомлення, що при терапії хронічної активної форми ЕБВ-інфекції препаратами АНА кількість В-лімфоцитів, інфікованих ЕБВ, зменшується; швидкість інволюції патологічних симптомів захворювання збільшується; рівень вірусної реплікації знижується [27].

Дітям із самим тяжким варіантом імунологічних порушень, який супроводжується недостатністю клітинного і гуморального імунітету (значне зниження рівня експресії основних противірусних факторів – CD4, CD8, CD16, CD95, CD20 та CD22), зниженням рівня ІФН і цитокінів у сироватці крові, показана комплексна противірусна терапія із одночасним застосуванням препаратів АНА, пробіотиків і препаратів рекомбінантного ІФН- α . Встановлена інгібуюча активність ІФН на реплікацію вірусів. При зустрічі організму з вірусом підвищення продукції ІФН є найбільш швидкою реакцією організму у відповідь на зараження інфекційним агентом. Система ІФН формує захисний бар'єр на шляху вірусів набагато раніше специфічних захисних реакцій імунітету, шляхом стимуляції резистентності клітин, роблячи клітини непридатними для розмноження вірусів [28, 29]. Під впливом препаратів АНА у цих пацієнтів зменшується вірусне навантаження, пробіотики посилюють цитокінпродукцію, інтерферогенез, активують клітинну та гуморальну ланки імунітету, під дією препаратів рекомбінантного ІФН зменшується вірусне навантаження, проявляється імунотропна активність [30, 31].

Препарати з імуномодуючою активністю як в лікуванні первинної ЕБВ-інфекції, так і в лікуванні хронічної активної форми інфекції не показані через онкогематологічну активність вірусу та високий ризик виникнення в катамнезі ЛПЗ та автоімунних захворювань, асоційованих із ЕБВ [3]. Питання про доцільність призначення цієї групи препаратів виключно повинен вирішувати лікар-імунолог.

У нашій роботі показана ефективність диференційованого підходу до терапії ІМ ЕБВ етіології.

Діти першої групи у кількості 35 хворих отримували лише симптоматичне лікування ЕБВ-інфекції. Ми здійснювали клініко-імунологічне дослідження за ними впродовж 6 міс. після перенесеного ІМ. Вже через 1 міс. після першого дослідження всі показники імунного статусу досягли референтних значень. Маркери вірусної активності – ДНК ЕБВ у крові через 1 міс. виявлялася лише у 10 %, анти-ЕБВ IgM VCA – зберігалися у 13,4 %. Через 3 міс. від початку лікування у цих дітей маркери вірусної активності не визначалися. При спостереженні за цими дітьми в катмнезі – хронічної форми інфекції у них не було сформовано, рецидиву захворювання не було, діти не стали часто хворіти на респіраторні захворювання та інші вірусно-бактерійні інфекції.

Дітям другої групи з метою корекції виявлених порушень імунного статусу ми призначали мультипробіотик, який містить симбіотичну асоціацію бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium* і *Lactococcus* в кількості 10^{14} мікробних тіл по 1 пакетику 1 раз в день відразу після їжі зранку впродовж 1 міс. при інфекційному мононуклеозі та при хронічній активній формі інфекції. При необхідності прийом препаратів продовжувався до 3 міс. при хронічній формі. Дітей розділили на 2 підгрупи по 30 хворих у кожній. Діти першої підгрупи отримували лише симптоматичну терапію, другої підгрупи – додатково мультипробіотик. Через 1 міс. від початку терапії у дітей із ЕБВ-інфекцією, що отримували пробіотик, відзначали, що рівень експресії CD4, CD8, CD7, CD25, CD45 і CD95, всіх mlg, ІФН- α , ІФН- γ , основних цитокінів – ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-1 β , ІЛ-10, ФНП- α наблизився до показників у дітей з групи порівняння ($p>0,05$). Рівень експресії інших імунокомпетентних клітин (ІКК) CD3, CD16, CD20 і CD22 залишався ще підвищеним щодо групи порівняння ($p<0,05$). У дітей, які отримували лише симптоматичну терапію, через 1 міс. показники імунологічного статусу не змінилися, а тільки поглибилися. Через 1 міс. від початку терапії інтоксикаційний синдром реєструвався у 3,3 % хворих проти 23,7 % у групі порівняння, лихоманки не було (проти 13,3 %), тонзиліт у 16,7 проти 26,7 %, лімфаденопатія у 50,0 проти 73,3 %, гепатомегалія – 37,3 проти 66,7 % ($p<0,05$). У дітей, які отримували при ІМ разом з базисною терапією мультипробіотик, через 1 міс. від початку лікування анти-ЕБВ IgM VCA були виявлені у 72 % хворих, ДНК ЕБВ в крові – у 66,6 %, в той час як у дітей, які отримували лише базисну терапію, в 93,0 і 71,4 % випадків відповідно. При хронічній активній формі інфекції анти-ЕБВ IgM VCA та ДНК ЕБВ у крові зберігалися у 16,7 проти 40,0 % ($p<0,05$). Таким чином, отримана ефек-

тивність терапії із застосуванням пробіотику, він діє на Т-і В-клітинну ланку імунітету шляхом нормалізації рівня експресії маркерів основних ІКК, проявляє імунорегулюючу дію, має імуномодулюючий ефект, нормалізує цитокінпродукцію та інтерферонпродукцію. За цими пацієнтами ми також здійснювали катмнестичне спостереження впродовж 6 місяців.

Діти третьої групи отримували симптоматичну терапію в комбінації із ацикловіром – у дітей старше 2 років по 0,2 г 5 разів на день, дітям віком менше 2 років 0,5 дози дорослого впродовж 14 днів, потім переходили на супресивну дозу по 0,2 г у дітей старше 2 років та по 0,1 г дітям молодше 2 років 1 раз на день при гострій ЕБВ-інфекції впродовж 1 міс., при хронічній формі впродовж 3 міс., за необхідності супресивна доза приймалася впродовж 12 міс. У дітей цієї групи через 1 міс. від початку лікування при гострій ЕБВ-інфекції та через 3 міс. від початку терапії при хронічній активній формі відзначалася тенденція до нормалізації порушених імунологічних параметрів.

Діти четвертої групи отримували одночасно пробіотики по 1 пакетику 1 раз на день впродовж 3 міс., ацикловір у дозах, наведених вище, спочатку 14 днів, а потім впродовж 3 міс. та препарати рекомбінантного інтерферону у вигляді ректальних свічок у вікових дозах впродовж 10 днів, потім у підтримуючій дозі впродовж 3-12 міс. У пацієнтів цієї групи імунологічні параметри, показники інтерферонового і цитокінового статусу нормалізувалися повністю через 6 міс. від початку терапії.

При збереженні маркерів вірусної активності у вигляді ДНК ЕБВ у крові, анти-ЕБВ IgM VCA, IgG EA, дуже високих титрів анти-ЕБВ IgG VCA через 6-12 міс. після початку терапії супресивна доза приймалася впродовж 6-12 міс. та препарати рекомбінантного ІФН- $\alpha 2$ у вигляді ректальних свічок. Рекомбінантний ІФН- α (лаферон, лаферобіон, віферон, генферон, вітаферон, роферон, інтрон та ін.) використовуються у дозах, 1 млн МО на m^2 площі тіла/добу. Орієнтовні разові дози препаратів рекомбінантних ІФН у дітей складають: до 1 року – 250 тис. МО; від 1 до 3 років – 500 тис. МО; від 3 до 10 років – 0,5-1 млн МО; від 10 до 15 років – 1-1,5 млн. МО; старше 15 років – 1,5 млн МО. Кратність введення препарату становить 2 рази на добу з інтервалом 12 год щоденно впродовж 10-14 днів, а потім 3 рази на тиждень протягом 3-12 міс., залежно від виявлення маркерів активності процесу у вигляді збереження ДНК ЕБВ у крові, анти-ЕБВ IgM VCA. У пацієнтів цієї групи через 3 міс. від початку лікування інтоксикаційний синдром зберігався у 45 % хворих порівняно із 75 % дітей, які не отримували

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

вали протівірусну терапію, гарячка у 35 % дітей порівняно із 63 %, тонзиліт – у 40 % пацієнтів, порівняно із 75 %, лімфаденопатія – у 75 % обстежених, порівняно із 95 %, гепатомегалія – у 65 % дітей, порівняно із 85 %. Маркери вірусної активності (анти-ЕБВ IgM VCA) в цей термін виявлялися у 65 % пацієнтів порівняно із 85 % дітей, які не отримували протівірусної терапії. У пацієнтів цієї групи порушені показники клітинного та гуморального імунітету через 3 міс. від початку терапії посилюлися у вигляді суттєвішого зниження рівня експресії CD4, CD8, CD16, CD20, інші параметри залишалися на рівні першого дослідження ($p < 0,05$). Рівень ІФН та цитокінів у сироватці крові в них наблизився до референтного значення ($p > 0,05$). Повна нормалізація імунного статусу в них настала лише через 12 міс. від початку лікування. При катamnестичному спостереженні за цими дітьми впродовж одного року виявлено, що частота епізодів повторних ГРЗ зменшилась в 3,3 разу, епізодів рецидивуючої герпетичної інфекції, спричиненої HSV 1/2 типів, зменшилась у 2,5 рази, рецидивів захворювання на 40 %, відсоток переходу у хронічну форму інфекції на 35 % порівняно із дітьми, які не отримували протівірусної терапії препаратами АНА в поєднанні із препаратами рекомбінантних ІФН α -2 та пробіотиків.

Враховуючи зазначене, можна зробити висновок, що питання лікування різних клінічних форм цієї інфекції є актуальним і повинно мати персоналізовано-індивідуалізований характер із урахуванням стану захисних механізмів макроорганізму та їх взаємодії із протівірусними препаратами. Тривалість, інтенсивність та об'єм терапевтичної допомоги визначаються клінічною формою захворювання, фазою інфекційного процесу, тяжкістю, періодом хвороби, віком, наявністю ускладнень і супутньої патології, анамнезом та катamnезом захворювання. Залежно від конкретної клінічної ситуації необхідно використовувати різні схеми лікування ЕБВ-інфекції: епізодична, супресивна протівірусна терапія, місцеве або системне застосування препаратів, комплексне лікування препаратами із різним механізмом дії та ін. Вищезазначені загальні принципи терапії зумовлюють комплексний системний підхід до лікування ЕБВ-інфекції. Безперервність, тривалість і послідовність лікувальних заходів при ЕБВ-інфекції на етапах «стаціонар → поліклініка, сімейна амбулаторія» під контролем клініко-лабораторних показників та імунологічних параметрів приведе до успішного лікування, спрямованого при гострій формі на профілактику формування хронічної форми інфекції, а при хронічній формі – на запобігання розвитку ЕБВ-асо-

ційованих лікувально-профілактичних заходів та автоімунної патології.

Література

1. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection / J.I. Cohen // *The New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, N 7. – P. 481-491.
2. Волоха А.П. Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей / А.П. Волоха, Л.І. Чернишова // *Сучасні інфекції.* – 2003. – № 4. – С. 79-93.
3. Young L.S. Epstein-Barr virus: 40 years on / L.S. Young, A.B. Rickinson // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4, N 10. – P. 757-768.
4. Богадельников И.В. Роль герпесвирусной инфекции в организме человека / И.В. Богадельников // *Сучасні медичні технології.* – 2009. – № 3. – С. 57-61.
5. ВЭБ-инфекция (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение): учебное пособие / [Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, О.Л. Хряева и др.]. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2010. – 72 с.
6. Bennett N.J. Mononucleosis and Epstein-Barr virus infection / N.J. Bennett, J. Domachowski. – Omaha, NE: eMedicine; 2006. [Accessed 2007 Mar 26]. Available from: <http://www.emedicine.com/PED/topic705.htm>.
7. Казмирчук В.Е. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа): Метод. рекомендации / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.* – 2011. – № 4. – С. 69-75.
8. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков / под ред. В.А. Исакова. – СПб: СпецЛит, 2013. – 2-е изд., перераб. и доп. – 670 с.
9. Иванова В.В. Инфекционный мононуклеоз: тактика терапии больных с нелегким течением заболевания: Информационное письмо для педиатров / В.В. Иванова, О.Г. Камальдинова, А.С. Левина. – СПб, 2004. – 24 с.
10. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барр инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус / А.П. Кудин // *Медицинские новости.* – 2006. – № 7. – С. 14-22.
11. Faulkner G.C. The infectious mononucleosis and outs of EBV infection / G.C. Faulkner, A.S. Krajewski, D.H. Crawford // *Trends in Microbiology.* – 2000. – Vol. 8. – P. 185-189.
12. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans / K. Kawa // *Inf. J. Hematol.* – 2000. – Vol. 71. – P. 108-117.
13. Thracker E.L. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis / E.L. Thracker, F. Mirzaei, A. Ascherio // *Ann. Neurol.* – 2006. – Vol. 59, N 3. – P. 499-503.
14. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний / Е.Б. Блохина // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 65-70.
15. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts: a status report and summary of an international meeting, 8-9 September 2008 / [J.I. Cohen, H. Kimura, S. Nakamura et al.] // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20, N 9. – P. 1472-1482.
16. Біостатистика / За заг. ред. В.Ф. Москаленка. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
17. Краснов В.В. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, ди-

агностика, современные принципы лечения: Сб. ст. / В.В. Краснов. – Санкт-Петербург-Нижний Новгород, 2003. – 44 с.

18. Кудин А.П. Лечение Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей / А.П. Кудин // Мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 4-8.

19. Rooney C.M. Control of virus-induced lymphoproliferation: Epstein-Barr virus-induced lymphoproliferation and host immunity / C.M. Rooney, C.A. Smith, H.E. Heslop // Mol. Med. Today. – 1997. – Vol. 3, N 1. – P. 24-30.

20. Эпштейн-Барр-вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, Л.Ф. Бовтало, А.В. Григорян // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 36-41.

21. Мазанкова Л.Н. Пробиотики и иммунитет (концепция иммунобиологической терапии) / Л.Н. Мазанкова, Т.А. Чеботарева, И.Д. Майкова // Consilium medicum. Экстравыпуск. – 2007. – С. 16-19.

22. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Д.С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.

23. Хмилевская С.А. Эпштейн-Барр вирусная инфекция у детей: особенности цитокинового ответа и иммунопатологические реакции / С.А. Хмилевская, И.А. Зайцева, Е.В. Михайлова // Саратовский науч.-мед. журн. – 2009. – Том 5, № 2. – С. 222-226.

24. Virologic pilot study of valacyclovir in infectious mononucleosis / [H.H.Jr. Balfour et al.] // J. Clin. Virol. – 2007. – Vol. 39, N 1. – P. 16-21.

25. Metabolism of acyclovir in virus-infected and uninfected cells / [P.A. Furman, P. de Miranda, M.H. St. Clair et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1981. – Vol. 20. – P. 518-524.

26. Effect of prophylactic valacyclovir on the presence of human herpesvirus DNA in saliva of healthy individuals after dental treatment / [C.S. Miller et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, N 5. – P. 2173-2180.

27. Inhibitory effects of novel nucleoside and nucleotide analogues on Epstein-Barr virus replication / [A. Meerbach et al.] // Antivir. Chem. Chemother. – 1998. – Vol. 9, N 3. – P. 275-282.

28. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 212, 221-227, 275-277.

29. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications / [S. Baron, S.K. Tying, W.R.Jr. Fleischmann et al.] // JAMA. – 1991. – Vol. 266, N. 10. – P. 1375-1383.

30. Simon M.W. Pharmacokinetics and safety of valacyclovir in children with Epstein-Barr virus illness / M.W. Simon, D.N. Fish, R.G. Deeter // Drugs R.D. – 2002. – Vol. 3, N 6. – P. 365-373.

31. Erickson K.H. Probiotic immunomodulation in health and disease / K.H. Erickson, N.E. Hubbard // J. Nutr. – 2000. – Vol. 130. – P. 403S-409S.

EPSTEIN-BARR VIRAL INFECTION IN CHILDREN: IMMUNE STATUS APPROACHES TO TREATMENT

S.O. Kramariov, O.V. Vyhovska

SUMMARY. *A study of the immunological status of the research performance of cellular, humoral immunity, the level of interferon α and γ , the major pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines – interleukin 2, 4, 6, 10, 1 β , tumor necrosis factor- α in children with different clinical forms Epstein-Barr viral infection. Depending on the identified changes proposed various treatment, including the use of probiotics, antiviral drugs. The results of clinical and laboratory developed a personalized therapy regimens infectious mononucleosis and chronic active form of Epstein-Barr viral infection.*

Key words: *Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, chronic form, immunity, interferons, cytokines, treatment.*

Отримано 11.02.2014 р.

В.В. Рябіченко, М.Д. Чемич

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Сумський державний університет

Наведені клініко-епідеміологічні особливості хронічного гепатиту С залежно від статі, віку, наявної супутньої патології, терміну захворювання, ступеня фіброзу печінки тощо. Встановлений взаємозв'язок між перебігом захворювання, відповіддю на лікування та різними чинниками з боку як макроорганізму, так і вірусу.

Ключові слова: хронічний гепатит С, фіброз, цироз печінки, протівірусне лікування.

Хронічний гепатит С (ХГС) є найактуальнішою проблемою сучасної інфектології. Антитіла до вірусу гепатиту С виявляються у значної частини населення України: від (1,9±0,7) % у первинних донорів до (87,2±1,9) % в осіб з ВІЛ-інфекцією та туберкульозом, що дозволяє розглядати ХГС як індикатор соціального та медичного неблагополуччя суспільства [1]. Ризик формування цирозу печінки протягом 20 років складає від 20 до 30 % та залежить від віку, статі та споживання алкоголю [2, 3]. Ефективність лікування хворих на ХГС препаратами інтерферонів та рибавирином коливається від 39,8 до 54,4 % при 1-му генотипі та від 72,0 до 88,1 % при 2/3-му генотипі [4, 5]. У хворих, які не отримували протівірусне лікування або воно виявилось неефективним, спостерігається несприятливий, прогресуючий перебіг ХГС [6]. Клініко-епідеміологічні дані у поєднанні з такими факторами, як стать, вік, термін захворювання тощо, мають важливу роль у перебігу ХГС та потребують індивідуалізованого підходу до обрання необхідної лікувальної тактики. Але досі остаточно не встановлено залежності особливостей перебігу ХГС від одночасного впливу різноманітних (гендерних, вікових та ін.) чинників на висліді недуги.

Пацієнти і методи

Під диспансерним спостереженням у гепатологічному центрі Сумської обласної інфекційної клінічної лікарні ім. З.Й. Красовицького перебуває 2264 хворих, ХГС встановлений у 1513 осіб, ХГВ – у 638, ХГВ та С – у 106, решту становлять хворі на ХГВ та D, ХГГ. Протягом 2008-

2012 років обстежено та проліковано препаратами інтерферону та рибавирином 112 хворих на ХГС. Проведено клініко-епідеміологічне обстеження, визначені супутні захворювання, шкідливі звички, проведені загальноклінічні дослідження (клінічне та біохімічне дослідження крові), генотипування вірусу гепатиту С, вірусне навантаження, визначені рівні сироваткового заліза, здійснені ультразвукографічне дослідження органів черевної порожнини, дослідження на автоімунні захворювання. Визначення рівня фіброзу/цирозу печінки здійснювалося одним з методів: пункційна біопсія, біохімічний (фібротест), еластографія. Оцінювання ступеня фіброзу проводилося за шкалою METAVIR. При статистичній обробці використано програмний додаток Microsoft Excel. Встановлення зв'язку між різними показниками здійснювалось за допомогою методу рангової кореляції Спірмена.

Результати досліджень та їх обговорення

Генотипування HCV здійснено у 869 хворих на ХГС, переважали 1-й (423 особи, 48,7 %) та 3-й генотипи (387; 44,5 %), значно рідше виявляли 2-й (55; 6,33 %), 2-й та 3-й одночасно – в 1 (0,12 %), не генотиповано HCV – у 3 (0,35 %).

Серед 112 пролікованих переважали чоловіки – 69 (61,6 %), жінок було 43 (38,4 %), середній вік – (38,1±0,9) року. Тривалість захворювання встановлена анамнестично та склала у середньому (15,0±0,6) року. ХГС тривав 10 та менше років – у 40 (35,7 %) осіб, від 11 до 20 років – у 40 (35,7 %), понад 20 років – у 21 (18,8 %), у 11 (9,8 %) пацієнтів термін інфікування не з'ясовано.

При з'ясуванні епідеміологічного анамнезу встановлено, що у 92 (82,1 %) пацієнтів мали місце парентеральні втручання: операції – у 60 (53,4 %), з них у 13 (11,6 %) осіб їх проводили двічі; гемотрансфузії – у 24 (21,4 %); інші медичні втручання (при донорстві, фіброгастроскопії тощо) – у 19 (17,0 %); 20 (17,9 %) хворих були медичними працівниками. З немедичних маніпуляцій: у 15 (13,4 %) осіб – татування, у 14 (12,5 %) – введення наркотичних засобів ін'єкційним шляхом.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Супутня патологія встановлена у 102 (91,1 %) осіб, виявлено 281 захворювання, серед яких (табл. 1) переважали ураження шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної (97; 34,5 %), серцево-судинної (59; 21,0 %) та ендокринної систем (47; 16,7 %). За ген-

дерною ознакою кількість супутніх захворювань не мала достовірної різниці: і у чоловіків, і у жінок припадало 2-3 захворювання на 1 особу. Також не відмічено достовірної різниці у різних вікових групах (до 40 років – 131, 46,6 %; 40 років та старше – 150, 53,4 %).

Таблиця 1

Частота ураження органів та систем у хворих на ХГС

Локалізація ураження	Нозологічна форма	Кількість випадків	
		абс.	%
Шлунково-кишковий тракт, гепатобіліарна система (n=97)	Хронічний гастрит/гастродуоденіт	28	10,0
	Хронічний холецистит	35	12,5
	Ураження печінки, підшлункової залози, інші захворювання жовчного міхура та жовчовивідних шляхів	34	12,1
Серцево-судинна система (n=59)	Артеріальна гіпертензія	21	7,5
	Кардіоміопатія	19	6,8
	Кардіосклероз	7	2,5
	ХІХС, порушення серцевого ритму тощо	12	4,3
Ендокринна система (n=47)	Ожиріння	17	6,0
	Зоб	17	6,0
	Цукровий діабет S типу	5	1,8
	Тиреоїдит, кісти щитоподібної залози тощо	8	2,8
Очі (n=35)	Ангіопатія сітківки	25	8,9
	Катаракта	4	1,4
	Міопія, кон'юнктивіт та інші	6	2,1
Нервова система (n=24)	Остеохондроз хребта	9	3,2
	Енцефалопатія та інші	15	5,3
Інші	Хронічний бронхіт, анемія, гломерулонефрит, сечокам'яна хвороба тощо	19	6,8
Всього		281	100,0

Внаслідок проведеного генотипування вірусів гепатиту С встановлено, що 1-й та 3-й генотипи HCV реєструвались з однаковою частотою у 90,0 % пацієнтів (51 та 51 хворий відповідно), 2-й – значно рідше (у кожного 10). Достовірної різниці в розподілі генотипів HCV за гендерною ознакою не було. Так, у 22 (51,2 %) жінок і у 39 (56,5 %) чоловіків визначалися 2-й або 3-й генотипи, 1-й – виявлений у 21 (48,8 %) жінки та у 30 (43,5 %) чоловіків.

Вірусне навантаження перед початком лікування було значним і склало ($2360219,9 \pm 457386,2$) МО/мл. Рівень вірусного навантаження у чоловіків був у середньому в 3,5 разу більшим, ніж у жінок ($p < 0,01$), даний показник не залежав від генотипу HCV та терміну захворювання (табл. 2).

Ступінь фіброзу печінки визначений у 85 (75,9 %) хворих: при пункційній біопсії – у 59, фібротестуванні

– у 6, еластографії – у 20. У переважній кількості хворих на ХГС (59 осіб, 69,4 %) визначався значний фіброз (F2-F3) та цироз печінки ($p < 0,001$). Відсутній фіброз (ступінь F0) був лише в 1 (1,2 %) хворого, у 25 (29,4 %) осіб – F1, у 29 (34,1 %) – F2, у 17 (15,2 %) – F3, у 13 (15,3 %) – F4 (мал. 1).

Ризик формування фіброзу/цирозу залежав від генотипу HCV, терміну захворювання, статі та не мав зв'язку з вірусним навантаженням. Так, майже у 2/3 пацієнтів зі значним фіброзом (F2-3) та цирозом печінки виявлений 1-й генотип ($p < 0,01$ у порівнянні з 2/3 генотипами) та у 90 % хворих з терміном захворювання понад 20 років ступінь фіброзу визначений як F2-4, що вказує на роль генотипу вірусу та фактор часу як на найвпливовіші чинники прогресування захворювання (табл. 3). У чоловіків достовірно частіше визначався значний фіброз

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(F2-3) та цироз печінки ($p < 0,05$), проте у жінок переважав незначний фіброз (F1), $p < 0,05$, що свідчить

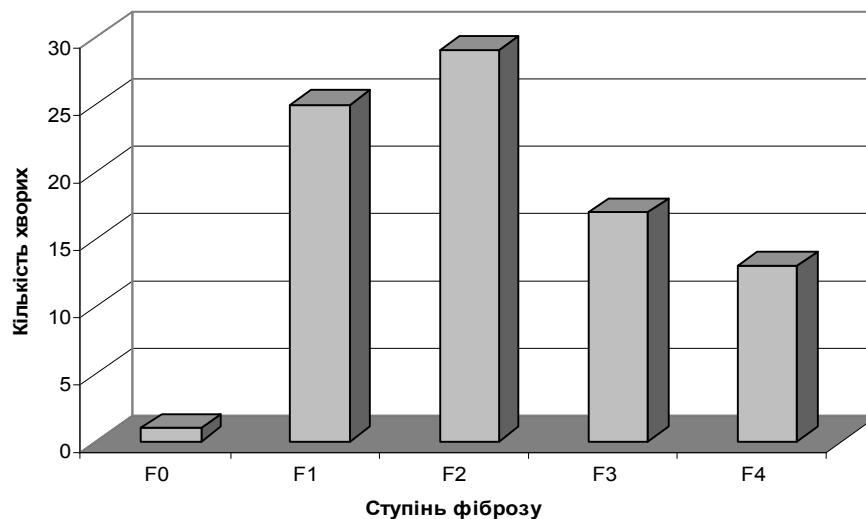
про більш повільний, сприятливий перебіг захворювання в останніх.

Таблиця 2

Залежність рівня вірусного навантаження від статі, генотипу HCV та терміну захворювання на ХГС

Показник		n	Рівень вірусного навантаження (МО/мл), $M \pm m$
Усі хворі		112	2360219,9 $\pm$ 457386,2
Стать	чоловіки	69	3255405,1 $\pm$ 704251,2
	жінки	43	923759,9 $\pm$ 227227,7
			p_1, p_2
Генотип	1	51	2029713,3 $\pm$ 677045,6
	2	10	1655200,0 $\pm$ 717116,1
	3	51	2828965,7 $\pm$ 717897,9
Термін захворювання	до 10 років включно	40	2530625,0 $\pm$ 866593,2
	від 11 до 20 років	40	2153779,4 $\pm$ 831058,6
	більше 20 років	21	2707259,6 $\pm$ 852028,0
	невідомий	11	1828727,0 $\pm$ 619974,9

Примітка. Достовірність різниці показників ($p < 0,01$): p_1 – у жінок у порівнянні з усіма хворими, p_2 – у жінок у порівнянні з чоловіками.



Мал. 1. Виразність фіброзу печінки в обстежених хворих на ХГС.

Ступінь фіброзу печінки також був пов'язаний з віком пацієнтів. Питома вага хворих з фіброзом F2 була більшою в групі до 40 років та склала 45,6 % (у групі понад 40 років – 23,7 %, $p < 0,05$), у той час як F4 частіше зустрічався у пацієнтів віком 40 років та старших і становив 26,3 % (у групі до 40 років – 6,4 %, $p < 0,05$). Фіброз F1 та F3 виявлялися у хворих обох груп рівномірно.

Залежно від рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) хворі розподілилися на 2 групи: достовірно частіше ($p < 0,001$) визначалась мінімальна активність (АлАТ у межах 3 норм) – 69 (61,6 %) хворих, помірна активність (підвищення від 3 до 10 норм) відмічена у 43

(38,4 %) пацієнтів. Хворих на ХГС з вираженою активністю не виявлено. Кількість чоловіків з мінімальною та помірною активністю була однаковою і склала 38 (56,5 %) та 31 (44,9 %) відповідно, $p > 0,05$; у жінок переважала мінімальна активність – 31 (72,1 %), $p < 0,05$.

Показники АлАТ відповідали ступеню фіброзу. Так, у всіх 15 пацієнтів з нормальними показниками АлАТ визначалися ступені фіброзу F1 – у 9 (60,0 %) та F2 – у 6 (40,0 %), тоді як у 30 хворих з підвищеними рівнями АлАТ (42,9 %) мали місце ступені фіброзу F3 – у 17 (56,7 %) та цироз печінки – у 13 (43,3 %). Встановлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Залежність ступеня фіброзу печінки від генотипу вірусу, вірусного навантаження, терміну захворювання та статі при ХГС

Показник		Ступінь фіброзу (за шкалою METAVIR)			
		F0-1 (n=26)		F2-4 (n=59)	
		n	%, M±m	n	%, M±m
Генотип HCV	1	12	46,2±9,97	37	62,7±6,35
	2/3	14	53,8±9,97	22	37,3±6,35 *
Вірусне навантаження (МОД/мл)	<4×10 ⁵ (низьке)	13	50,0±10,0	30	50,8±6,56
	4-8 ×10 ⁵ (середнє)	1	3,85±3,85	5	8,74±3,66
	>8 ×10 ⁵ (високе)	12	46,2±9,97	24	40,7±6,45
Термін захворювання (роки)	<10	5	19,2±7,88	4	6,78±3,3
	10-20	14	53,8±9,97	31	52,5±6,56
	>20	2	7,69±5,33	18	30,5±6,05
	невідомо	5	19,2±7,88	6	10,2±3,97
Стать	чоловіки	11	42,3±9,88	40	67,8±6,14 **
	жінки	15	57,7±9,88	19	32,2±6,14

Примітка. Достовірна різниця (p<0,05-0,01) залежно від: * – генотипу 1, ** – статі.

зок між рівнем АлАТ та ступенем фіброзу печінки (r=+0,44, p<0,05).

Достовірної різниці між рівнем АлАТ та вірусним навантаженням виявлено не було.

Рівень ендогенної інтоксикації оцінювався до лікування, через 4, 12 тижнів від його початку, при закінченні та на 24-му тижні після завершення терапії за наступними інтегративними показниками: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), розрахований за формулою Я. Кальф-Каліфа, гематологічний показник

інтоксикації (ГПІ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛК) та індекс лімфоцитів (Ілімф) (табл. 4). ЛІІ, ГПІ, ІЗЛК були на одному рівні до і під час лікування, через 24 тижні після закінчення терапії відбувалося зниження цих показників, за винятком ІЗЛК, який залишався на одному рівні весь час спостереження, маючи короточасне зниження на 4-му тижні від початку лікування. Ілімф, уже починаючи від початку терапії, підвищувався, залишаючись на цьому рівні весь період спостереження.

Таблиця 4

Інтегративні показники ендогенної інтоксикації у хворих на ХГС (M±m)

Період визначення	Показник			
	ЛІІ	ГПІ	ІЗЛК	Ілімф
До лікування	0,99±0,11	1,01±0,11	1,65±0,09	0,69±0,03
4 тижні лікування	1,00±0,12	1,06±0,12	1,31±0,09 *	0,98±0,06 *
12 тижнів лікування	1,04±0,10	1,12±0,11	1,46±0,11	0,84±0,05 *
Закінчення терапії	1,02±0,13	1,08±0,15	1,51±0,11	0,76±0,05 **
24 тижні після закінчення лікування	0,72±0,07 *, **, ***	0,75±0,08 **, ***	1,52±0,09	0,74±0,04 **

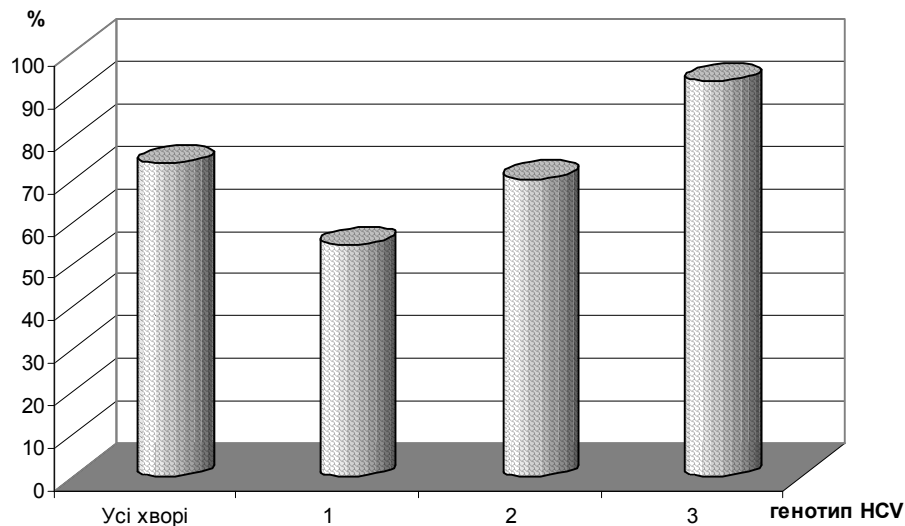
Примітки: достовірна різниця (p<0,05-0,001) відносно показника: * – до лікування, ** – на 4-му тижні лікування, *** – на 12-му тижні лікування.

Ефективність лікування була оцінена при СВВ у 95 (84,8 %) хворих через 24 тижні після його закінчення, інша частина (17 осіб, або 15,2 %) знаходяться у періоді спостереження. Без урахування генотипу вірусу ефективність терапії склала 73,7 % (мал. 2), найбільшою вона була при генотипі 3 (93,0 %), найменшою – при генотипі 1 (54,5 %).

Зазначена ефективність лікування є дещо вищою від опублікованих у літературі. Так, у дослідженні [4]

отримана СВВ у 44 % пацієнтів з 1-м генотипом HCV та у 72 % хворих з генотипом 2/3. Достовірної різниці у порівнянні з власними даними при 1-му генотипі HCV не виявлено, однак при генотипі 2/3 показники ефективності лікування достовірно відрізнялися (p<0,01). Аналогічні дані при 1-му генотипі отримані і при порівнянні власних даних з іншим дослідженням [5]. Проте, в останньому, порівнюючи з нашими даними, достовірна різниця між ефективністю лікуван-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Залежність ефективності лікування (CBV) хворих на ХГС від генотипу HCV.

ня визначалася лише серед хворих з генотипами HCV 2/3, які отримали комбіновану терапію пегільованими інтерферонами α -2b – ($74,6 \pm 5,4$) проти ($88,7 \pm 4,4$) %, $p < 0,05$; серед хворих, які отримували пегільовані інтерферони α -2a з рибавирином, достовірної різниці не було – ($88,1 \pm 4,0$) та ($88,7 \pm 4,4$) % відповідно, $p > 0,05$.

Висновки

1. Оперативні втручання мають місце у 82,1 % хворих на ХГС, переважну кількість захворюлих (61,6 %) складають чоловіки.
2. Найбільш розповсюдженими генотипами HCV є 1-й та 3-й. Вірусне навантаження при ХГС є вищим у чоловіків і не залежить від генотипу вірусу та терміну захворювання.
3. Фіброз печінки формується у 69,4 % хворих на ХГС навіть при нормальному показнику АлАТ і залежить від терміну недуги, віку та статі пацієнта.
4. ЛПІ та ГПІ можуть бути використані у хворих на ХГС для оцінки виразності ендогенної інтоксикації, інші інтегративні показники (ІЗЛК та Ілімф) відображають ступінь нейтропенії при проведенні інтерферонотерапії.
5. Для прийняття рішення про початок лікування слід враховувати час захворювання, вік пацієнта, генотип HCV, ступінь фіброзу печінки та зіставляти їх з прогнозованою тривалістю життя захворюлого.

Література

1. Характеристика и тенденции развития эпидемического процесса гепатита С в Украине / [А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева и др.] // Профилактика медицина. – 2011. – № 1. – С. 9-17.

2. Vince A. Hepatitis B and C: natural course of disease / A. Vince // Acta Med. Croatica. – 2005. – Vol. 59, N 5. – P. 389-392.

3. Leone N. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma / N. Leone, M. Rizzetto // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2005. – Vol. 51, N 1. – P. 31-46.

4. Effectiveness of treatment with pegylated interferon and ribavirin in an unselected population of patients with chronic hepatitis C: a Danish nationwide cohort study / [N. Hansen, N. Obel, P.B. Christensen et al.] // BMC Infect. Dis. – 2011. – Vol. 11. – P. 177.

5. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection / [A. Ascione, M. De Luca, M.T. Tartaglione et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138, N 1. – P. 116-122.

6. Корчинський М.Ч. Наслідки хронічних вірусних гепатитів / М.Ч. Корчинський // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С. 81-86.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC HEPATITIS C

V.V. Ryabichenko, M.D. Chemych

SUMMARY. *The clinical and epidemiological features of chronic hepatitis C depending on the gender, age, current comorbidity, term of illness, degree of liver fibrosis and others were shown. The connections between the course of the disease, response to the treatment and various factors of the microorganism and the virus was detected.*

Key words: *chronic hepatitis C, fibrosis, cirrhosis, antiviral treatment.*

Отримано 20.09.2013 р.

© Попович О.О., 2014
УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-085.281.8

О.О. Попович

КОМБІНОВАНА ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С З ЩОДЕННИМ РЕЖИМОМ ВВЕДЕННЯ ЛАФЕРОБІОНУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Представлено результати ретроспективного аналізу особливостей перебігу та ефективності комбінованої противірусної терапії хронічної HCV-інфекції з використанням щоденного режиму введення лаферобіону.

Ключові слова: лаферобіон, хронічний гепатит С, комбінована противірусна терапія, стійка вірусологічна відповідь.

Сучасна противірусна терапія (ПВТ) хронічного гепатиту С (ХГС) передбачає використання двокомпонентної (пегінтерферон та рибавірин) або трикомпонентної схеми із додаванням препарату прямої противірусної дії. Остання забезпечує більшу частоту стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) (63-75 %) та можливість скорочення тривалості курсу лікування [1].

Міжнародні стандарти лікування хронічної HCV-інфекції не вказують на застосування стандартного інтерферону не через відсутність ефективності його противірусної дії, а в зв'язку з появою нового покоління пегільованих інтерферонів. Особлива молекулярна будова пегінтерферону покращує толерантність до лікування і пов'язана зі суттєво більшою частотою СВВ.

Медицина розвинутих країн світу захищена дієвою системою страхування і здатна забезпечити своїх громадян новітніми методами дорого вартісної ПВТ. В Україні більшість хворих на ХГС лікується за власний кошт. Вартість курсу ПВТ із застосуванням пегільованих інтерферонів значно перевищує середню місячну зарплатню пересічного громадянина, 28 днів стандартної комбінованої ПВТ в грошовому еквіваленті складають приблизно 10 тис. грн, а в разі трикомпонентної терапії ці витрати зростають приблизно ще на 36 тисяч грн. Оскільки загальна тривалість лікування, залежно від генотипу ВГС та вірусологічної відповіді, складає 24, 48 або 72 тижні, в більшості випадків сучасні схеми терапії для українців є практично малодоступними. Вартість курсу лікування з використанням вітчизняного рекомбінантного інтер-

ферону- $\alpha 2b$ лаферобіону (ПрАТ «БІОФАРМА», Україна) в комбінації з рибавірином, залежно від ціни останнього (600-1400 грн) може коливатись від 1200 до 2000 грн на місяць.

Враховуючи результати багатьох рандомізованих мультицентрових клінічних випробувань із доведеною противірусною ефективністю стандартного інтерферону- $\alpha 2b$ у пацієнтів з HCV-інфекцією, при неможливості забезпечити ПВТ із використанням пегільованого інтерферону, в якості альтернативи можуть бути застосовані лінійні інтерферони. Звичайно, більш комфортно робити одну ін'єкцію на тиждень, ніж щоденно вводити стандартний інтерферон впродовж тривалого часу. Відсоток СВВ також значно вищий при застосуванні пегінтерферонів [2-7]. Але навіть наявність у хворого несприятливого ТТ генотипу IL-28B з відповідно меншим шансом на видужання порівняно із носіями генотипу CC, не є протипоказом для початку ПВТ, а лише знанням про перспективи досягнення успіху в лікуванні.

Пряма антифібротична дія інтерферону- α одночасно з непрямою противірусною дією забезпечує ефективний вплив на перебіг захворювання [8-12]. Існують наукові роботи, що доводять зворотний розвиток фібротичних змін печінки у хворих з HCV-інфекцією на тлі терапії інтерфероном- α , навіть в разі відсутності противірусної відповіді [13].

Оскільки лікувати хворого незалежно від його соціально-економічного статусу – це основний принцип медицини, ми не можемо спостерігати за прогресуванням захворювання в очікуванні примарних перспектив. За наявності показів до ПВТ, відсутності протипоказів і бажанні хворого лікуватись, фахівець повинен ознайомити пацієнта зі всіма існуючими видами лікування, їх особливостями і статистичними даними щодо перспектив противірусного та антифібротичного ефекту.

Лікарі Вінницького гепатологічного центру мають великий досвід терапії хворих на ХГС з застосуванням різноманітних, дозволених до використання,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ефективних схем. Врахування матеріальної спроможності пацієнта щодо призначень, на жаль, невід'ємна складова рутинної практики вітчизняних фахівців, тому комбінована ПВТ зі стандартним інтерфероном залишається актуальною в Україні.

Впродовж останніх двох років на базі Вінницького гепатологічного центру МКЛ № 1 було проліковано 185 хворих з хронічною HCV-інфекцією в режимі щоденного або з інтервалом в один день застосування інтерферону- $\alpha 2b$ у комбінації з рибавірином. В більшості випадків в якості стандартного інтерферону використовувався препарат вітчизняного виробництва – рекомбінантний інтерферон- $\alpha 2b$ лаферобіон (ПрАТ «БІОФАРМА», Україна).

В статті представлений аналіз комбінованої ПВТ хворих на ХГС з режимом щоденного введення лаферобіону.

Мета дослідження: проведення ретроспективного аналізу особливостей перебігу та ефективності комбінованої противірусної терапії у хворих на ХГС із щоденним застосуванням стандартного інтерферону- $\alpha 2b$ та рибавірину.

Пацієнти і методи

Було опрацьовано карти диспансерного нагляду 70 хворих на ХГС. Серед обстежених чоловіків було 52 (74 %), жінок 18 (26 %), середній вік пацієнтів ($38,0 \pm 7,4$) років. Середня тривалість захворювання становила ($12,0 \pm 4,5$) років.

Всі хворі знаходились на амбулаторному лікуванні в Вінницькому гепатологічному центрі (інфекційне відділення № 2 МКЛ № 1 м. Вінниці), з них інфіковані 1-м генотипом вірусу гепатиту С (ВГС) 53 (76 %), 2-м – 2 (3 %), 3-м – 15 (21 %). Високе вірусне навантаження визначалось у 23 (33 %), низьке – у 47 (67 %) осіб. Для оцінки вірусного навантаження використовували тест-системи з аналітичною чутливістю методу 200 копій/мл. Комбінована ПВТ проводилась рекомбінантним інтерфероном- $\alpha 2b$ лаферобіоном (3 млн МО один раз на добу, підшкірно, щоденно) та рибавірином переважно вітчизняного виробництва (залежно від маси тіла 1000 або 1200 мг на добу, внутрішньо, щоденно). Тривалість лікування для пацієнтів з 1-им генотипом ВГС складала 48 тижнів, з 2-им та 3-им генотипами – 24 тижні.

Результати досліджень та їх обговорення

Перед початком терапії 58 (83 %) пацієнтів мали мінімальний ступінь біохімічної активності запалення, 12 (17 %) – помірний. Компенсований цироз печінки діагностували 4 (6 %) пацієнтам. У 7 (10 %) хворих відмічалось незначне підвищення рівня загального білірубину (максимальний показник – 36 мкмоль/л),

переважно за рахунок кон'югованого. У 2 (3 %) осіб з компенсованим цирозом печінки спостерігалось несуттєве зниження загального білка крові. Альбумін крові, загальний аналіз крові та сечі у всіх хворих відповідали нормі. Антинуклеарні антитіла (ANA) визначались у 2 (3 %) пацієнтів з індексом 1,53 та 1,54 при позитивній інтерпретації результату $\geq 1,5$.

У 52 (74 %) хворих виявлено різні супутні захворювання в стадії ремісії, з них найбільш значимі, з точки зору труднощів моніторингу та перспектив лікування, були наявні у 2 (3 %) пацієнтів. У першому випадку пацієнт продовжував лікування з приводу дисемінованого туберкульозу обох легень, в другому – пацієнтка перебувала у трирічній клініко-гематологічній ремісії гострої промієлоцитарної лейкемії. Весь курс ПВТ даної хворої проводився під паралельним контролем лікаря-гематолога.

Переважаюча кількість хворих мала мінімальні клінічні прояви астеничного та диспепсичного синдромів, у незначної частки пацієнтів були наявні артралгії, в однієї жінки відмічались мінімально виражені прояви васкуліту на нижніх кінцівках. При УЗД органів черевної порожнини у 53 та 26 % обстежених визначалось збільшення печінки та селезінки відповідно. Дані розподілу хворих на ХГС з різними клінічними проявами представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні прояви у хворих на ХГС до початку ПВТ

Клінічні ознаки	Кількість хворих	
	абс.	%
Астеничний синдром	47	67,0
Біль голови	23	33,0
Відчуття дискомфорту в правому підребер'ї	17	24,0
Метеоризм	8	11,0
Нудота	5	7,0
Артралгії	5	7,0
Васкуліт	1	1,4
Гепатомегалія	31	53,0
Спленомегалія	18	26,0

Усім хворим було призначено щоденну ПВТ короткодійним інтерфероном $\alpha 2b$ та рибавірином. Через 4 і 12 тижнів лікування було відмічено появу побічних реакцій (ПР), що проявлялись змінами самопочуття та гематологічних показників, з високим ступенем вірогідності пов'язаних з ПВТ. З'явилися симптоми, характерні для грипоподібного синдрому, зросли частота та інтенсивність окремих клінічних проявів, що визначались у долікувальний період. Дані щодо розподілу побічних реакцій у хворих на ХГС через 4 та 12 тижнів ПВТ відображені у таблиці 2.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Частота побічних реакцій у хворих на ХГС через 4 та 12 тижнів ПВТ, %

Побічні реакції	Хворі з мінімальним ступенем тяжкості ПР		Хворі з помірним ступенем тяжкості ПР	
	4 тижні	12 тижнів	4 тижні	12 тижнів
Грипоподібний синдром	89	16	4	-
Біль голови	73	61	7	3
Сухий кашель	4	7	-	-
Біль в горлі	1	4	-	-
Свербіж шкіри	-	4	-	-
Випадіння волосся	-	3	-	4
Нудота	21	30	3	1,4
Діарея	3	6	-	-
Артралгії	16	7	-	-
Васкуліт	-	-	-	-
Зниження гемоглобіну	11	17	1	-
Нейтропенія	9	36	-	16
Збільшення кількості п/я нейтрофілів	-	-	1,4*	1,4*
Тромбоцитопенія	7	11	-	-
Збільшення рівня загального білірубіну	3	4	-	-

* ПР у хворої з анамнезом гострої промієлоцитарної лейкемії.

Як видно з таблиці, всі ПР обмежувались мінімальним або помірним ступенем тяжкості без загрози життю відхилень від норми.

Швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ) було досягнуто у 34 (49 %) пацієнтів, ранньої вірусологічної відповіді (РВВ) – у 49 (70 %), в тому числі у 2 хворих з цирозом печінки, у пацієнта, що продовжував лікування з приводу дисемінованого туберкульозу, а також у хворої після гострої промієлоцитарної лейкемії. У всіх 70 пацієнтів АНА через 12 тижнів були негативними, рівні ТТГ відповідали нормальним.

У зв'язку із відсутністю РВВ, подальше проведення ПВТ припинило 30 % пацієнтів, з них 2 хворих з 3-м генотипом, 19 хворих з 1-м генотипом ВГС.

Впродовж наступних 12 тижнів лікування будь-яких загрозових для життя і здоров'я станів не виникало. Описані в таблиці 2 побічні реакції, що спостерігались на 12-ому тижні ПВТ, суттєво не змінились ані за ступенем тяжкості, ані у відсотковому співвідношенні, ніхто з пацієнтів не припинив лікування. На відміну від попередніх тижнів, у 2 (3 %) відмічалось зниження ТТГ: до 0,033 мкМО/мл в одному випадку та до 0,027 мкМО/мл в іншому. Хворі були консультовані ендокринологом з призначенням відповідної супутньої терапії. В подальшому моніторинг пацієнтів з порушенням тиреоїдної функції відбувався за участю лікаря-ендокринолога.

Через 24 тижні РНК ВГС не визначалась у 43 (61 %) пацієнтів (у 31 – з 1-м генотипом, у 2 – з 2-м генотипом, у 10 – з 3-м генотипом). В зв'язку з виявленням

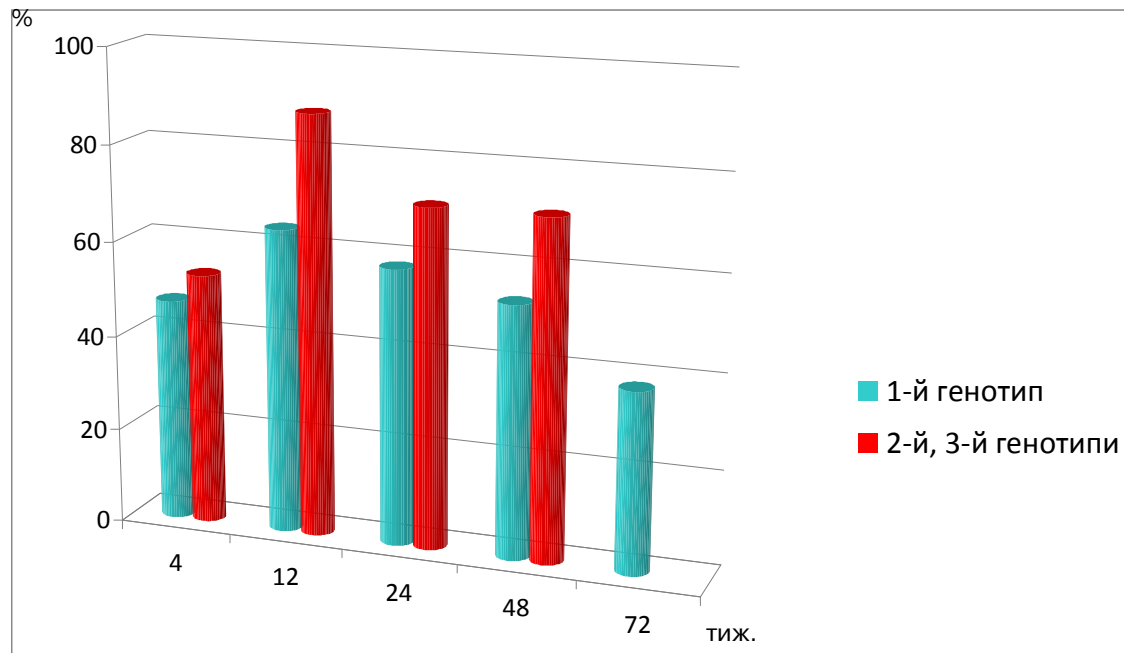
HCV RNA в ПЛР 6 осіб припинили терапію, в тому числі 3 хворих з 3-м генотипом, які не досягли вірусологічної відповіді на етапі завершення шестимісячного курсу лікування. Кінця ПВТ з негативним HCV RNA в ПЛР дійшли 12 пацієнтів з 2-м та 3-м генотипами.

Продовжили терапію 31 (44 %) хворий з 1-м генотипом ВГС. Толерантність до терапії зберігалась задовільною. У 2 пацієнтів з попередньо зниженим після 12-го тижня ПВТ рівнем ТТГ, спостерігалось поступове його підвищення до 50,16 та 45,15 мкМО/мл відповідно, в зв'язку з чим ендокринологом супутню терапію було змінено, призначено L-тироксин. У хворої з гострою промієлоцитарною лейкемією в анамнезі, останні 24 тижні лікування на тлі мінімально вираженої лейкопенії визначалась підвищена кількість паличкоядерних нейтрофілів, що коливалась в межах 10-17 % (одноразово було визначено 25 %), зниження гемоглобіну до 88 г/л, що потребувало редукції дози рибавіруну.

До завершення 48-тижневої ПВТ дійшов 31 хворий з 1-м генотипом ВГС. З них HCV RNA в ПЛР не визначалось у 28 пацієнтів. Загалом повний курс терапії з отриманням безпосередньої вірусологічної відповіді завершили 40 (57 %) пацієнтів, СВВ було отримано у 32 (46 %) хворих.

Окремо нами був проведений аналіз частоти СВВ у хворих на ХГС в залежності від генотипу HCV. Розподіл хворих з різною ефективністю відповіді на ПВТ залежно від генотипу ВГС представлений в діаграмі (мал. 1).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Ефективність ПВТ у хворих на ХГС залежно від генотипу HCV.

Отримані дані свідчать про меншу частоту СВВ в популяції хворих з 1-м генотипом ВГС (38 %) порівняно з 2-м та 3-м (71 %), що в цілому відображає загальновідомі тенденції стосовно ефективності ПВТ при хронічній HCV-інфекції, спричиненої різними генотипами.

Висновки

1. Толерантність до ПВТ при щоденному застосуванні стандартного вітчизняного інтерферону «Лаферобіон» у комбінації з рибавірином задовільна.
2. Комбінована ПВТ з щоденним режимом введення лаферобіону у хворих на ХГС може бути високоєфективною у певної частки пацієнтів.
3. Більша частота СВВ при використанні лаферобіону спостерігається в популяції хворих з 2-м та 3-м генотипами ВГС.
4. При неможливості проведення ПВТ з використанням пегінтерферону як альтернатива може бути застосований щоденний режим введення лаферобіону.

Література

1. Casey L.C. Hepatitis C Virus Therapy Update 2013 / L.C. Casey, W.M. Lee // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 29, N 3. – P. 243-249.
2. A multicenter, randomized trial of daily high dose interferon- α 2b for treatment of chronic hepatitis C: pretreatment stratification by viral burden and genotype / [M.W. Fried, M. Shiffman, R.K. Sterling et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 3225-3229.

3. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients / [F. Fabrizi, G. Dulai, V. Dixit et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – N 18. – P. 1071-1081.
4. Weekly pegylated interferon α -2b vs daily interferon α -2b versus standard regimen of interferon α -2b in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection / [Y. Horsmans, I. Colle, H. Van Vlierberghe et al.] // Acta Gastroenterol. Belg. – 2008. – Vol. 71, N 3. – P. 293-297.
5. Double-blind controlled trial of recombinant interferon- α 2b in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection and abnormal aminotransferase levels / J.L. Fernandez, P. Rendo, N. del Pino, L.A. Viola // J. Viral. Hepat. – 1997. – Vol. 4, N 2. – P. 113-119.
6. Randomised double blind, placebo controlled trial of interferon, ribavirin, and amantadine versus interferon, ribavirin, and placebo in treatment naive patients with chronic hepatitis C / [P.J. Thuluvath, A. Maheshwari, J. Mehdi et al.] // Gut. – 2004. – Vol. 53, N 1. – P. 130-135.
7. Randomised trial of interferon α -2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α -2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus / [T. Poynard, P. Marcellin, S.S. Lee et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352, N 9138. – P. 1426-1432.
8. α -Interferon Improves Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C / [F. Serejo, A. Costa, A. Gouveia Oliveira et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2001. – Vol. 46, N 8. – P. 1684-1689.
9. Moreno M.G. Remission of liver fibrosis by interferon- α 2b / M.G. Moreno, P. Muriel // Biochemical. Pharmacology. – 1995. – Vol. 50, N 4. – P. 515-520.
10. Regression of Hepatic Fibrosis in Hepatitis C with Long-Term Interferon Treatment / [J.-F. Dufour, R. Delellis, M.M. Kaplan et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol. 43, N 12. – P. 2573-2576.
11. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

sustained response to interferon-alpha therapy / [P. Marcellin, N. Boyer, A. Gervais et al.] // Ann. Intern. Med. – 1997. – Vol. 127, N 10. – P. 875-881.

12. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy / [Y. Shiratori, F. Imazeki, M. Moriyama et al.] // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132, N 7. – P. 517-524.

13. Interferon Alfa Down-regulates Collagen Gene Transcription and Supresses Experimental Hepatic Fibrosis in Mice / [Yutaka Inagaki, Tomoyuki Nemoto, Zmiwa Kushida et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38, N 4. – P. 890-899.

COMBINATION ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C WITH DAILY APPLICATION OF LAFEROBION

O.O. Popovych

SUMMARY. There are presented the results of retrospective analyses of peculiarities for course and effectiveness of combination antiviral therapy of chronic HCV-infection with daily application of Laferobion.

Key words: laferobion, chronic hepatitis C, combination antiviral therapy, sustained virologic response.

Отримано 24.12.2013 р.

© Федчишин Н.Є., Романюк Л.М., Завіднюк Н.Г., Теренда Н.О., 2014
УДК 616.36-002.14-022.7-036.2

Н.Є. Федчишин, Л.М. Романюк, Н.Г. Завіднюк, Н.О. Теренда

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ ІНФІКУВАННЯ ВІРУСАМИ ГЕПАТИТІВ В І С СПІВРОБІТНИКІВ ТА СТУДЕНТІВ ТДМУ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Представлено епідеміологічні аспекти захворюваності на вірусні гепатити В і С серед працівників та студентів Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, встановлено деякі специфічні причинно-наслідкові зв'язки в умовах розвитку гепатитів В і С. Проведено анонімне лабораторне обстеження працівників і студентів ТДМУ на предмет виявлення гепатитів В і С із анонімним заповненням розробленої статистичної карти.

Ключові слова: епідеміологічні предиктори, вірусні гепатити.

Вірусні гепатити В (ГВ) і С (ГС) залишаються глобальною проблемою охорони здоров'я через поширеність, високий рівень захворюваності, поліморфізм клінічних проявів, численні шляхи реалізації парентерального механізму передачі збудників, можливість формування хронічних уражень печінки [1-14]. Встановлено, що внаслідок хронічного ГВ (ХГВ) та його ускладнень щороку у світі помирає від 500 тис. до

1,2 млн осіб, з них 700 тис. через цироз печінки і 300 тис. – гепатоцелюлярну карциному.

Проведений аналіз загальної захворюваності на хронічні гепатити населення України та Тернопільської області за 2009-2012 роки, згідно офіційних статистичних джерел Центру медичної статистики МОЗ України, свідчить про тенденції до росту показника захворюваності хронічними гепатитами В і С. Так, у 2009 р. рівень загальної захворюваності на 100 тис. населення в Україні становив 758,9, у 2010 р. – 769,7 відповідно. Показник загальної захворюваності на хронічні гепатити на 100 тис. населення у Тернопільській області – 960,8 у 2009 р. та 984,2 – у 2010 р. Слід відмітити, що показники захворюваності на хронічні гепатити В і С у Тернопільській області значно вищі порівняно із середніми показниками в Україні. Це викликає значне занепокоєння і потребує поглибленого вивчення та аналізу епідеміологічної та клінічної характеристики даної патології.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи – встановлення епідеміологічних предикторів можливого інфікування HCV і HBV та визначення факторів, наявність яких збільшує ризик інфікування HCV і HBV працівників і студентів університету.

Матеріали і методи

У дослідженні використані статистичні карти вивчення епідеміологічних аспектів вірусних гепатитів В і С та статистичні довідники Центру медичної статистики МОЗ України. В дослідженні нами застосовано такі основні методи: епідеміологічний, статистичний, анонімного анкетного опитування та викопіювання анкетних даних.

Результати досліджень та їх обговорення

Проведено статистичне дослідження щодо вивчення епідеміологічних особливостей гепатитів В і С серед співробітників і студентів Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського згідно з розробленою нами статистичною картою.

Міжкафедральна науково-дослідна лабораторія університету проводила забір крові на предмет виявлення вірусів гепатитів В і С. Всього обстежено 391 особу (табл. 1). Серед обстежених 222 склали працівники університету (в тому числі викладачі – 181 та працівники інших підрозділів – 41). Число студентів серед обстежених склало 169.

Таблиця 1

Розподіл обстежених на предмет виявлення вірусів гепатитів В і С

Число обстежених		Позитивні результати
Працівники ТДМУ	222	5 (2,25 %)
Студенти	169	1 (0,59 %)
Всього	391	6 (1,53 %)

Після проведеного анонімного лабораторного дослідження обстежені заповнювали статистичні карти з переліком облікових ознак на предмет вивчення епідеміологічних аспектів вірусних гепатитів В і С та виявлення факторів ризику цих захворювань. Із числа обстежених (391) статистичні карти заповнили 272 особи.

Нами проведена статистична розробка та поглиблений аналіз даних карт. Загальний розподіл осіб, що заповнили статистичні карти з метою вивчення епідеміологічних особливостей вірусних гепатитів, представлений в таблиці 2.

Основним завданням нашого статистичного дослідження було встановлення епідеміологічних пре-

дикторів можливого інфікування HCV і HBV та визначення факторів, наявність яких збільшує ризик інфікування HCV і HBV працівників й студентів університету.

Таблиця 2

Розподіл заповнених статистичних карт

Обстежені контингенти	Число заповнених карт
Працівники ТДМУ, в т.ч. • викладачі • працівники інших структурних підрозділів	109 84 25
Студенти	163
Всього	272

Встановлення специфічних причинно-наслідкових зв'язків в умовах розвитку гепатитів В і С, ступінь ризику зараження викладачів клінічних кафедр хірургічного профілю та професійного інфікування медичних працівників залежно від фаху було одним із аспектів нашого дослідження. Виявлення груп підвищеного ризику зараження співробітників і студентів ТДМУ стало однією із задач у нашому статистичному дослідженні.

Із 109 працівників, які були обстежені та заповнили статистичні карти, 81 становили жінки та 28 – чоловіки, що в процентному відношенні склало відповідно 74,3 і 25,7 %. Питома частка викладачів становила 80,7 %, працівників допоміжних підрозділів – 19,3 %.

Проведено порівняльний аналіз віко-статевої структури когорти обстежених. Для аналізу взято стандартні вікові групи згідно рекомендацій ВООЗ. Аналізуючи розподіл обстежених працівників ТДМУ за віковими групами, встановлено, що третину обстежених (31,2 %) склали особи у віковій групі 20-29 р., близько 25 % – особи у вікових групах 30-39 р. та 40-49 р., 16,5 % – особи у віковій групі 50-59 р. і лише 3,6 % – обстежувались співпрацівники у віковій групі 60 років і старші.

У віковій групі 20-29 р. серед співробітників ТДМУ викладачі склали 26,6 %, а працівники допоміжних підрозділів 4,6 %. Наступна вікова група обстежених співробітників 30-39 р. розподілилась таким чином: 16,5 % зайняв викладацький склад, а 8,3 % – допоміжний персонал ТДМУ. Серед працівників у віковій групі 40-49 р. відмічався такий розподіл: 18,3 % склали викладачі ТДМУ, а 5,5 % – працівники допоміжних структурних підрозділів. Вікова група 50-59 р. характеризувалась таким розподілом: 15,6 % становили викладачі, 0,9 % – інший персонал. У групі 60 років та старші були обстежені лише викладачі, питома частка яких склала 3,6 %.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При проведенні порівняльного аналізу структури обстежених працівників ТДМУ за статтю слід відмітити наявність взаємозв'язку із фактичним розподілом всіх співробітників ТДМУ. Жінки становлять близько дві третини від складу усіх працівників.

Порівняльний аналіз виявлення факторів ризику HCV- і HBV-інфекцій серед студентів різних курсів ТДМУ (табл. 3) показав такі закономірності: студенти старших курсів (IV, V та VI курси) більш активно брали участь у процесі обстеження, заповнення ста-

тистичних карт та наданні інструктажу щодо правильного заповнення даних облікових карт. Це пояснюється розвитком клінічного мислення у студентів старших курсів. Також вагомим аргументом є факт отримання більш детальної та розгорнутої інформації під час навчального процесу на кафедрах стосовно сучасної ситуації про поширення гепатитів В і С, зокрема тривожних тенденцій росту цієї небезпечної недуги в Україні та світі.

Таблиця 3

Віко-статевий розподіл обстежених студентів ТДМУ

Курс	Чоловіки		Жінки		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	5	3,1	6	3,7	11	6,7
II	6	3,7	9	5,5	15	9,2
III	8	4,9	10	6,1	18	11,0
IV	11	6,7	15	9,2	26	15,9
V	14	8,6	18	11,0	32	19,7
VI	20	12,3	41	25,2	61	37,5
Всього	64	39,3	99	60,7	163	100,0

Таким чином, студенти I курсу склали 6,7 % від усіх обстежених студентів на предмет виявлення гепатитів В і С, студенти II та III курсів – відповідно 9,2 та 11,0 %. Більш активними щодо обстеження та виявлення можливих факторів ризику вірусних гепатитів були студенти IV, V та VI курсів. Питома частка сту-

дентів старших курсів склала відповідно 15,9, 19,7 та 37,5 %.

Вивчення епідеміологічних особливостей гепатитів В та С у співробітників та студентів ТДМУ проводили з 2011 по 2013 рр. Крім даних про захворюваність аналізувалися статистичні карти епідеміологічного обстеження.

Карта вивчення епідеміологічних аспектів вірусних гепатитів В і С

1. № з/п _____
2. Вік _____ Ч. Ж. (тут і далі потрібне підкреслити)
3. Викладач ТДМУ, студент ТДМУ, практичний лікар, медсестра, технічний персонал
4. Спеціальність _____
5. Сімейний стан: неodrужений (а), одружений (а), вдовець (вдова), розведений (а)
6. Склад сім'ї: всього _____ дітей _____ дорослих _____ працюючих _____
7. Освіта: початкова, незавершена середня, середня, середня спеціальна, незакінчена вища; медична, немедична.
8. Матеріальний стан: загальний зарібок у сім'ї (включаючи пенсії та ін.) _____
вище прожиткового мінімуму _____
на рівні прожиткового мінімуму (911 грн) _____
нижче прожиткового мінімуму _____
9. Житлові умови: задовільні, хороші, незадовільні; квартира, гуртожиток, власний будинок
10. Харчування: дієтичне, недієтичне, в закладах громадського харчування, домашнє
11. Сон: достатній, недостатній, безсоння, регулярне вживання снодійних препаратів
12. Переливання донорської крові та її компонентів: так (рік) _____ ні
13. Оперативні втручання: так (рік) _____ ні
14. Пологи: кількість _____ аборти: кількість _____
15. Внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні ін'єкції
16. Чи часто користуєтесь послугами перукаря, манікюрниці: часто _____ рідко _____

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

17. Чи користуєтесь спільними бритвою, манікюрними ножицями: так ні
18. Нетрадиційна орієнтація: так ні
19. Чи використовуєте Ви засоби захисту (презервативи) при випадкових статевих контактах?
- Завжди ніколи інколи
20. Чи хворів(є) сексуальний партнер хворобами печінки? так ні не знаю
21. Відвідування стоматолога: регулярно (1-2 рази на рік) нерегулярно
гінеколога: регулярно (1-2 рази на рік) нерегулярно
22. Шкідливі звички: алкоголь: так ні
Рідко (1 раз в місяць), 1 раз в тиждень, щоденно (через день)
23. Вживання наркотичних засобів: так ні
ін'єкційне вживання, інші види вживання наркотиків
24. Куріння: так ні
25. Часті психоемоційні перевантаження: так ні
26. Часта зміна роботи: так ні
27. Перенесені вірусні гепатити, епізоди жовтяниць у минулому: так (рік) _____ні
28. Наявність хронічних захворювань печінки та жовчних шляхів: так ні
29. Супутні хвороби: ні, шлунково-кишкові захворювання, цукровий діабет, часті ГРВІ, часті інші захворювання (які саме) _____
30. Наявність захворювань печінки у родичів: по лінії батька, по лінії матері
31. Дослідження крові на вірусні гепатити (вказати результати): ІФА _____ ПЛР _____
32. Інші дослідження печінки _____
33. Перебуває на диспансерному обліку: так ні через яку хворобу _____
34. Інша інформація _____

З метою вивчення можливих шляхів і факторів інфікування медичних працівників ГВ та ГС у конкретних умовах професійної діяльності в лікувальних відділеннях різного профілю, на базі яких розміщені клінічні кафедри університету, нами було розроблено анкету анонімного опитування, де знайшли відображення наступні основні питання: вік, стать, професія, посада, перенесене захворювання на вірусні гепатити, жовтяниця в анамнезі, контакти з хворими на ВГ або вірусоносіями; перенесені оперативні втручання та їх частота, наявність внутрішньовенних, внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій, переливання крові; частота відвідувань стоматолога та гінеколога (для жінок), отримані за останні 6 місяців мікротравми з пошкодженням шкірних покривів та слизових оболонок; вид контактів з кров'ю, використання засобів індивідуального захисту тощо. Всього було опитано 272 працівники та студенти університету з попереднім проведенням детального інструктажу з правил заповнення анкет.

Отримані у ході дослідження показники статистично обробляли з метою встановлення їх достовірності та вірогідності. При статистичній обробці матеріалів дослідження з метою виявлення факторів ризику виникнення вірусних гепатитів та можливого інфікування працівників клінічних кафедр хірургічного профілю особлива увага зверталась на наявність

таких чинників: професія, посада, вид контактів з кров'ю, використання засобів індивідуального захисту, наявність оперативних втручань, переливання крові, наявність шкідливих звичок.

Слід відмітити особливий інтерес до проведення лабораторного обстеження на предмет виявлення вірусних гепатитів у співробітників клінічних кафедр ТДМУ, особливо хірургічного профілю. Серед працівників університету (викладацький склад) встановлені такі основні фактори ризику (табл. 4).

Наявність оперативних втручань констатовано у 47 випадках (43,1 %), переливання донорської крові та її компонентів спостерігалось у 12 осіб (11,0 %), перенесені вірусні гепатити та жовтяниці в минулому мали місце у 13 осіб (11,9 %), наявність хронічних захворювань печінки та жовчних шляхів відмічалось у 15 осіб (13,8 %). На наявність захворювань печінки у родичів по лінії батька чи матері вказали 4,6 % обстежених. Часті психоемоційні перевантаження зустрічались у 65 осіб, що становить 59,6 % обстежених співробітників ТДМУ. Співробітники використовують засоби індивідуального захисту у 22,0 % випадків.

Важливе місце у нашому дослідженні зайняло вивчення шкідливих звичок у обстежених. Так, на часте вживання алкоголю вказало 36 осіб (33,0 %) та куріння – 11 осіб (10,1 %). Недостатній сон відмічався майже у 30,0 % обстежених.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 4

Основні епідеміологічні предиктори виникнення вірусних гепатитів серед співробітників університету

Основні фактори ризику виникнення гепатитів В і С серед співробітників ТДМУ	Абсолютне число	Питома частка, %
1. Наявність оперативних втручань	47	43,1
2. Переливання препаратів крові	12	11,0
3. Ін'єкції (внутрішньовенні, підшкірні, внутрішньом'язові)	72	66,1
4. Перенесені вірусні гепатити, жовтяниці в минулому	13	11,9
5. Наявність хронічних захворювань печінки та жовчних шляхів	15	13,8
6. Шкідливі звички – часте вживання алкоголю	36	33,0
7. Куріння	11	10,1
8. Часті психоемоційні перевантаження	65	59,6
9. Незадовільний матеріальний стан	6	5,5
10. Незадовільні умови харчування	11	10,1
11. Недостатній сон	32	29,4
12. Пологи та часті аборти	48	59,2
13. Часте користування послугами перукаря та манікюрниці	15	13,8
14. Регулярне відвідування стоматолога	82	75,2
15. Регулярне відвідування гінеколога	28	34,6
16. Захворювання печінки у родичів по лінії батька та матері	5	4,6
17. Використання індивідуальних засобів захисту	24	22,0

Вагомими чинниками ризику виникнення гепатитів В і С серед співробітників університету, за результатами нашого дослідження, стали: наявність оперативних втручань в анамнезі (43,1 %), проведення частих внутрішньовенних та внутрішньом'язових ін'єкцій (66,1 %), пологи та аборти у 59,2 % жінок, регулярні відвідування стоматолога – 75,2 %.

Цікавою, на наш погляд, є отримана нами інформація стосовно стану житлових умов, матеріального забезпечення, умов харчування та достатності сну.

Окремо вивчалися епідеміологічні предиктори виникнення гепатитів В і С серед студентів різних курсів нашого університету. При статистичній розробці отриманих матеріалів дослідження на основі аналізу і заповнених карт слід відмітити такі основні фактори. На наявність незадовільних житлових умов вказали близько чверті студентів (23,3 %), матеріальний стан на рівні прожиткового мінімуму та нижче вказали 17,2 % обстежених, незадовільні умови харчування відмітили 20,2 % студентів ТДМУ, часті психоемоційні перевантаження спостерігались у 30,7 % респондентів, використання засобів індивідуального захисту (презервативів) при випадкових статевих контактах відмічалось у 19,0 % студентів, на недостатній сон вказали близько 40 % опитаних. Вивчення розповсюдженості шкідливих звичок у обстежених студентів дало такі результати: на часте вживання алкоголю вказав кожен четвертий студент (26,4 %) та тютюнопаління відмітили 26 осіб (16,0 %). На наявність захворювань печінки у родичів по лінії батька чи матері вказало 4,3 %, на-

явність оперативних втручань в анамнезі відмітило 21,5 % студентів, переливань препаратів крові – 1,2 % тощо.

Серед всіх обстежених згідно програми дослідження виявлено 6 осіб з позитивними результатами імуноферментного аналізу. З них захворювання вірусним гепатитом виявлено у 5 співробітників університету та 1 студента.

Висновки

1. Актуальність проведеного дослідження епідеміологічних аспектів виникнення вірусних гепатитів В і С зумовлена високими темпами росту захворюваності цією патологією серед мешканців України, різноманітністю клінічних форм, тяжкістю перебігу захворювання, схильністю до формування хронічних захворювань печінки і позапечінкових уражень, величезними соціально-економічними збитками, які несе ця небезпечна недуга.

2. Основними факторами, які сприяють виникненню та розповсюдженню гепатитів В і С, за даними статистичної розробки заповнених карт, серед співробітників університету були: наявність оперативних втручань в анамнезі (43,1 %), часті внутрішньовенні та внутрішньом'язові ін'єкції (66,1 %), часті психоемоційні перевантаження (59,6 %), пологи та аборти (у 59,2 % жінок), регулярні відвідування стоматолога (75,2 %), тобто переважно ризик інфікування ГВ та ГС пов'язаний з професійними контактами з кров'ю та її препаратами, біологічними рідинами хворих, які є невиявленими джерелами збудників інфекції.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Аналіз статистичних карт, заповнених студентами ТДМУ, вказав на: часті психоемоційні перевантаження (у 30,7 % респондентів), наявність незадовільних житлових умов (23,3 %), оперативні втручання в анамнезі (21,5 %), недостатній сон (40,0 %), матеріальний стан на рівні прожиткового мінімуму та нижче (17,2 %), незадовільні умови харчування (20,2 %), часте вживання алкоголю (26,4 %) та тютюнопаління (16,0 %).

Література

1. Вірусні гепатити і рак печінки /М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконь, В.С. Копча. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 187 с.
2. Вопросы эпидемиологии и профилактики гепатита В в Украине / [А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева и др.] // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 117-123.
3. Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування: Методичні рекомендації / [Л.Л. Громашевська, А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський та ін.]. – Київ, 2003. – 31 с.
4. Гепатит С: епідеміологічне вивчення розповсюдження / А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева, В.Р. Шагінян // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 59-61.
5. Голяченко О.М. Соціальна медицина, організація та економіка охорони здоров'я / О.М. Голяченко, А.М. Сердюк, О.О. Приходський. – Тернопіль, Київ, Вінниця, 1997. – 327 с.
6. Грузева Т.С. Фактори ризику в формуванні здоров'я населення / Т.С. Грузева // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2003. – № 2. – С. 9-17.
7. Грузева Т.С. Дослідження відмінностей у стані здоров'я населення залежно від рівня матеріального добробуту / Т.С. Грузева // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2003. – № 4. – С. 20-24.
8. Епідеміологічна характеристика гепатиту В в Україні і шляхи підвищення ефективності його профілактики / [А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 2. – С. 35-42.
9. Эпидемиологические особенности распространения гепатита С среди различных групп населения / [А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Л.Л. Громашевская и др.] // Экспериментальная і клінічна медицина (Харків). – 2001. – № 2. – С. 74-77.
10. Нагорна А.М. Соціально-економічні детермінанти здоров'я населення України (огляд літератури і власних досліджень) // Журнал АМН України. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 325-345.
11. Показники здоров'я населення та діяльність установ охорони здоров'я (статистичні матеріали за 2011-2013 рр.). – МОЗ України.
12. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях / Д. Сепетлиев. – М.: Медицина, 1998. – 419 с.
13. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Під ред. Вороненка Ю.В., Москаленка В.Ф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 725 с.
14. Enter Pub Med (Me SII, Key Words: "evidence-based medicine"). – (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

EPIDEMIOLOGICAL PREDICTORS OF INFECTION WITH HEPATITIS B AND C STAFF AND STUDENTS OF I.Ya. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

N.Ye. Fedchyshyn, L.M. Romanyuk, N.H. Zavidnyuk, N.O. Terenda

SUMMARY. The epidemiological aspects of viral hepatitis B and C morbidity among staff and students of Ternopil State Medical University by I. Horbachevsky are presented in the article, some specific causal interactions are determined in the development of viral hepatitis B and C. The anonymous laboratory investigation on the detection of the viral hepatitis B and C with anonymous filling of statistic card was conducted.

Key words: epidemiological predictors, viral hepatitis B and C.

Отримано 10.12.2013 р.

© Андрейчин М.А., Васильєва Н.А., Йосик Я.І., 2014
УДК 616.2-022.6-097

М.А. Андрейчин, Н.А. Васильєва, Я.І. Йосик, Є.В. Нікітін

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Одеський національний медичний університет

Вивчено цитокіновий профіль у крові хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) за допомогою імуноферментного аналізу. У гострому періоді хвороби встановлено зростання вмісту прозапальних інтерлейкінів (IL-2, IL-6, TNF- α) і зниження протизапального IL-4. В період ранньої реконвалесценції відзначено тенденцію до нормалізації досліджуваних показників.

Ключові слова: ГРВІ, інтерлейкіни, IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4.

ГРВІ належать до найбільш поширених інфекційних хвороб людини. До 30-50 % населення щонайменше один раз на рік хворіє на одну з цих інфекцій [1-3].

В останні десятиліття відкриття цитокінів і вивчення їх ролі в патогенезі захворювань визначили пріоритети їх дослідження при різних патології, у тому числі при ГРВІ. Система цитокінів – універсальна поліморфна регуляторна мережа медіаторів, яка контролює процеси проліферації, диференціювання, апоптозу та функціональної активності клітинних елементів у кровотворній, імунній та інших системах організму [1]. До цитокінів відносять інтерферони (INF), колонієстимулюючі фактори, інтерлейкіни (IL), хемокіни, трансформуючі фактори росту, групу фактору росту пухлин, фактор некрозу пухлин (TNF) та деякі інші. Основними клітинами-продуцентами цитокінів є Т-хелпери та макрофаги [2-6].

Зараз ідентифіковано понад 300 цитокінів, а IL – 32. Останні поділяють на прозапальні, до яких належать IL-1 α , -1 β , -2, -6, -8, -11, TNF- α , і протизапальні, представниками яких є IL-4, -10, -13 [7].

Досліджень, присвячених з'ясуванню ролі цитокінів у хворих на ГРВІ, у доступній нам літературі мало. У хворих на ГРВІ встановлено тенденцію до підвищення INF- α , IL-2 у сироватці крові в гострому періоді захворювання, що відображає наявність антигенної стимуляції та запального процесу [8].

Мета роботи – дослідити динаміку вмісту цитокінів у крові хворих на ГРВІ.

Пацієнти і методи

Спостерігали 30 хворих віком від 18 до 58 років, які лікувались стаціонарно з приводу ГРВІ під час сезонного підвищення захворюваності (2010-2011 рр.). Чоловіків було 60 %, жінок – 40 %. За ступенем тяжкості хворі розподілені таким чином: тяжкий перебіг хвороби був у 16 (53,3 %), середньотяжкий – у 14 (46,7 %). Перебіг ГРВІ був ускладненим пневмонією у 4 (13,3 %) хворих. За віком хворі розподілені таким чином: до 20 років – 9 (30,0 %) осіб, 21-40 – 13 (43,3 %), 41 рік і більше – 8 (26,7 %). В основному пацієнти були госпіталізовані з 1-го по 4-й день від початку хвороби, 8 – після 5-ї доби. Хворі отримували лікування згідно з наказами МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. і № 813 від 11.11.2009 р. Контролем слугували 15 здорових осіб, які за віком і статтю суттєво не відрізнялися.

Етіологічне розшифрування діагнозу ГРВІ проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на віруси респіраторної групи (апарат Rotor-Gene 6000, зареєстровані в Україні тест-системи фірми «Ампли-Сенс», Росія), а також методом флуоресцентних антитіл (МФА, тест-системи виробництва НДІ епідеміології та мікробіології ім. Пастера, СПб, Росія).

Цитокіни різних класів (IL-2, -4, -6, TNF- α) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія). Дослідження здійснювали в динаміці, першу сироватку забирали в день госпіталізації, другу – через 7-10 днів. Обстеження проводили в міжкафедральній лабораторії та лабораторії досліджень інфекційних хвороб ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського. Отримані дані опрацьовані методом варіаційної статистики (середньоквадратичне відхилення і непараметричний метод Уїлкоксона-Манні-Уїтні).

Результати досліджень та їх обговорення

При комплексному обстеженні 30 хворих на ГРВІ методом ПЛР виявлено такий спектр збудників: RS-вірус – у 14 (46,7 %), метаневмовірус – у 12 (40,0 %), вірус парагрипу-1-4 – у 26 (86,7 %), коронавірус – у 15 (50,0 %), риновірус – у 5 (16,7 %), вірус грипу

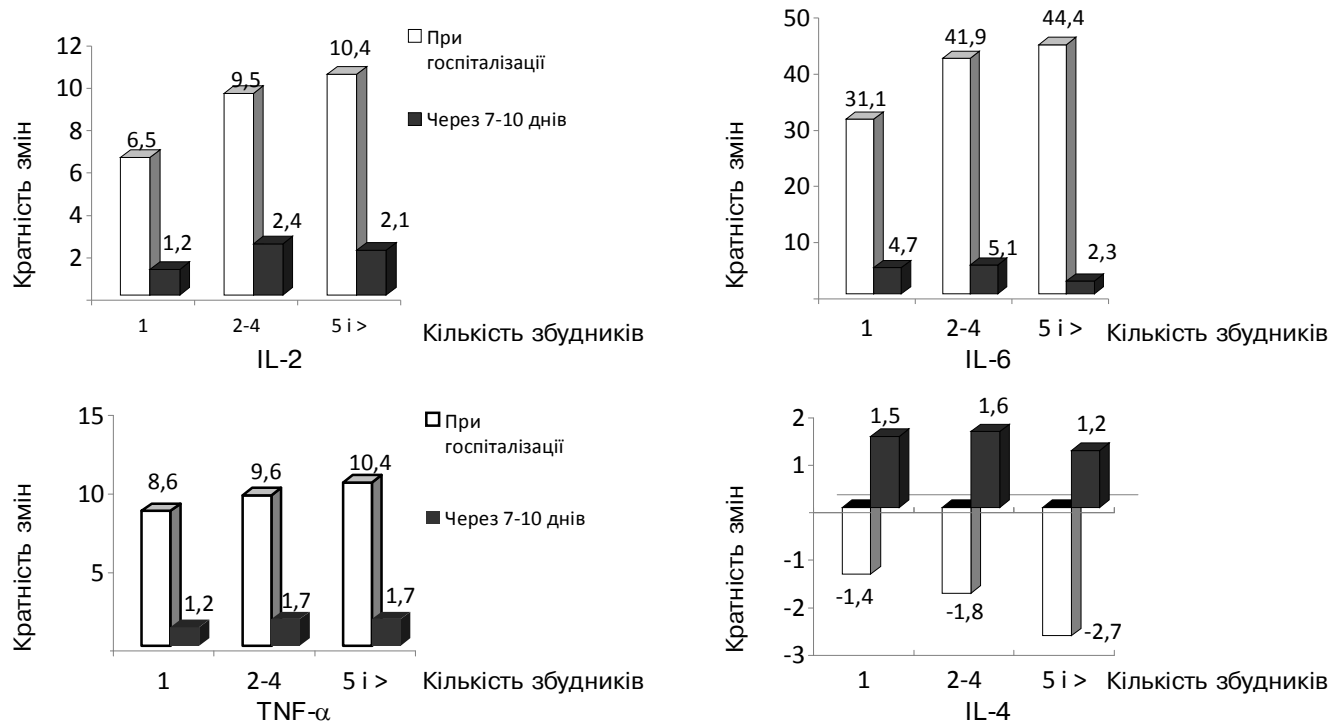
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

A/H1N1sw – у 10 (33,3 %), грипу В – у 6 (20,6 %). У 22 (73,3 %) осіб виявлено різні поєднання по 2-8 збудників одночасно. За даними МФА, позитивні результати отримано лише у 6 (20,0 %) осіб, при цьому віруси парагрипу – в 1 (3,3 %), A/H1N1sw – у 2 (6,6 %), грипу В – у 3 (10,0 %).

Частота отримання позитивних результатів залежала від строків забору матеріалу на дослідження. При проведенні дослідження методом ПЛР до 5-го

дня хвороби включно результативність складала 82,2 %, з 6-го і пізніше – лише 50,0 % ($p < 0,05$).

Достовірної різниці показників усіх досліджених цитокінів від виду вірусів встановити не вдалося. Виявлено залежність рівня цитокінів від кількості знайдених видів збудників. Найвищі рівні прозапальних інтерлейкінів (IL-2, IL-6, TNF- α) і найнижчі – протизапального IL-4 визначено в осіб з поєднанням вірусів у кількості 5 і більше порівняно з моноінфекцією (мал. 1).

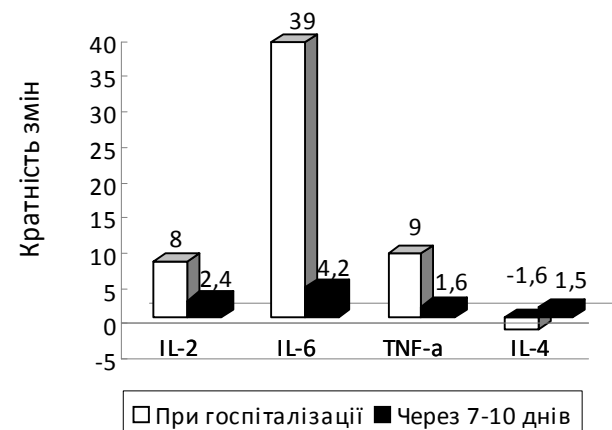


Мал. 1. Залежність рівня прозапальних (IL-2, IL-6, TNF- α) і протизапального (IL-4) цитокінів від кількості виявлених видів збудників у хворих на ГРВІ.

Примітка. Вісь ординат відповідає нормальній величині даного показника.

Встановлено відмінності значень показників про- і протизапального інтерлейкінів залежно від віку та статі пацієнтів. Найвищі концентрації у всіх досліджуваних інтерлейкінів спостерігали в осіб віком до 20 років. У жінок всіх вікових груп рівень IL-2 у гострому періоді хвороби був вищим, ніж у чоловіків – ($39,7 \pm 4,1$) проти ($25,1 \pm 2,7$) пг/мл, $p < 0,01$, IL-6 відповідно ($29,2 \pm 3,1$) та ($20,7 \pm 2,9$) пг/мл, $p < 0,05$. Відмінності значень IL-4, TNF- α не було.

Аналіз отриманих даних показав, що в гострий період захворювання у сироватці крові пацієнтів відбулося підвищення рівнів усіх прозапальних цитокінів – IL-2, IL-6, TNF- α ($p < 0,001$), а саме: IL-2 – у 8, IL-6 – у 39, TNF- α – у 9 разів відносно показників здорових осіб. Вміст протизапального IL-4, навпаки, знизився в 1,6 разу ($p < 0,001$) (мал. 2).



Мал. 2. Зміни прозапальних (IL-2, IL-6, TNF- α) і протизапального (IL-4) цитокінів у хворих на ГРВІ відносно прийнятої норми.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У всіх хворих концентрація прозапальних інтерлейкінів у період ранньої реконвалесценції знижувалась ($p < 0,001$), але залишалась на високому рівні,

не досягаючи показників здорових осіб (табл. 1), що свідчить про збереження запального процесу навіть за відсутності виражених клінічних проявів.

Таблиця 1

Концентрація IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4 у сироватці крові хворих на ГРВІ ($M \pm m$)

Показник, пг/мл	Хворі		Здорові особи (n=15)
	при госпіталізації (n=30)	через 7-10 днів (n=30)	
IL-2	37,10 $\pm$ 3,90*	8,50 $\pm$ 0,75*,**	4,18 $\pm$ 0,27
IL-6	26,80 $\pm$ 2,50*	2,90 $\pm$ 0,25*,**	0,68 $\pm$ 0,13
TNF- α	27,10 $\pm$ 2,10*	4,60 $\pm$ 0,30*,**	2,95 $\pm$ 0,12
IL-4	1,30 $\pm$ 0,12*	3,40 $\pm$ 0,25*,**	2,17 $\pm$ 0,18

Примітки: * – достовірна різниця ($p < 0,01$ - $0,001$) показників порівняно з практично здоровими особами; ** – між показниками при госпіталізації і в ранню реконвалесценцію.

У той же час рівень протизапального IL-4 достовірно підвищився – у 2,6 разу щодо вихідного рівня; відновлення відбулось навіть з перевищенням в 1,5 разу показника здорових осіб – до (3,40 $\pm$ 0,25) пг/мл ($p < 0,001$), що свідчить про зниження активності за-

пального процесу і високий рівень активації протизапальних механізмів імунного захисту в реконвалесценції [9].

Встановлено залежність рівня досліджуваних показників від тяжкості захворювання (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень цитокінів у хворих на ГРВІ залежно від тяжкості захворювання ($M \pm m$)

Показник, пг/мл	Здорові особи (n=15)	Перебіг середньої тяжкості (n=14)		Тяжкий перебіг (n=16)	
		До лікування	Через 7-10 днів	До лікування	Через 7-10 днів
		1	3	4	5
IL-2	4,18 $\pm$ 0,27	18,40 $\pm$ 1,80 $p_{1-2} < 0,001$	6,60 $\pm$ 0,68 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	48,30 $\pm$ 2,30 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	10,10 $\pm$ 1,50 $p_{1-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,001$
IL-6	0,68 $\pm$ 0,13	14,20 $\pm$ 0,68 $p_{1-2} < 0,001$	3,70 $\pm$ 0,70 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	37,40 $\pm$ 1,60 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	2,30 $\pm$ 1,10 $p_{1-5} > 0,05$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$
TNF- α	2,95 $\pm$ 0,12	15,90 $\pm$ 0,93 $p_{1-2} < 0,001$	5,00 $\pm$ 0,50 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	36,90 $\pm$ 0,95 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$	4,20 $\pm$ 0,59 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$
IL-4	2,17 $\pm$ 0,18	1,40 $\pm$ 0,20 $p_{1-2} < 0,001$	3,50 $\pm$ 0,30 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$	1,29 $\pm$ 0,32 $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} > 0,05$	4,30 $\pm$ 0,74 $p_{1-5} < 0,01$ $p_{3-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$

У гострому періоді ГРВІ рівень прозапальних цитокінів зростав залежно від тяжкості захворювання і був достовірно вищим при тяжкому перебігу порівняно зі середньотяжким. Показники вказаних цитокінів у періоді реконвалесценції не залежали від тяжкості і не відрізнялись між собою, за винятком IL-2, відновлення якого при тяжкому перебігу недуги було більш

сповільненим. Зміни вмісту IL-4 від тяжкості захворювання не залежали.

Концентрація прозапальних IL-2, IL-6, TNF- α і протизапального IL-4 у хворих на ГРВІ, ускладнених пневмонією, не відрізнялась від такої у хворих з неускладненим перебігом недуги – за показниками, розрахованими як за методом середньоквадратичного

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

відхилення, так і непараметричним критерієм Уїлкоксона-Манні-Уїтні.

Таким чином, у хворих на ГРВІ у гострий період захворювання продукція прозапальних цитокінів збільшується, а протизапальних – знижується. Більша виразність змін притаманна прозапальному IL-2, що свідчить про інтенсивність запальних та імунних процесів, які супроводжують розвиток захворювання різного ступеня тяжкості, що можна вважати адекватною відповіддю організму. У процесі одужання синтез IL-2, IL-6, TNF- α зменшується паралельно з регресією клінічних симптомів, проявляючи тенденцію до нормалізації, хоча у періоді ранньої реконвалесценції залишається підвищеним, що свідчить про незавершеність запального процесу. Рівень протизапального IL-4 у динаміці захворювання також проявляє тенденцію до нормалізації, тобто збільшується, особливо при тяжкому перебігу недуги, що може свідчити про структурну перебудову імунної відповіді в бік протизапальної спрямованості і про корекцію імунозапальної реакції організму через систему цитокінів [9, 10].

Отже, вивчення фізіологічних і патофізіологічних механізмів дії цитокінів є перспективним напрямом для досліджень і дозволить у подальшому не тільки розширити знання про патогенез ГРВІ, але й виявити діагностичні і прогностичні маркери розвитку запалення при цих захворюваннях, що потребуватиме нових ефективних засобів корекції зазначених змін.

Висновки

1. У гострому періоді ГРВІ встановлено підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові – IL-2, IL-6, TNF- α – у 8, 39 і 9 разів щодо відповідних показників у здорових людей ($p < 0,001$). Вміст цих цитокінів зростає залежно від тяжкості захворювання і кількості видів збудників у поєднанні. У ранній реконвалесценції відзначено їх зниження ($p < 0,01-0,001$), однак нормалізації не наставало.

2. Показники протизапального IL-4 в гострому періоді знизилися в 1,6 разу щодо норми ($p < 0,01$); рівень даного інтерлейкіну не залежав від тяжкості недуги. Пригнічення було більш виражене під впливом комбінації вірусів. У ранній реконвалесценції підвищення концентрації цитокіну відбулось у 2,6 разу щодо вихідного рівня і навіть з перевищенням в 1,5 разу показника здорових осіб.

Література

1. Гострі респіраторні вірусні інфекції / [М.А. Андрейчин, В.П. Малий, Л.Я. Ковальчук та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – 304 с.
2. Возианова Ж.И. Дифференциальная диагностика респираторных инфекций / Ж.И. Возианова, Н.М. Ковалева // Сучасні інфекції. – 2000. – № 2. – С. 11-15.
3. Руденко А.А. Клинико-фармакологические аспекты ранней терапии гриппа и других ОРВИ / А.А. Руденко, С.Г. Бурчинский // Журн. практичн. лікаря. – 2001. – № 4. – С. 39-41.
4. Маркелова Е.В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Е.В. Маркелова, А.В. Костюшко, В.Е. Красников // Тихоокеанский мед. журн. – 2008. – № 3. – С. 24-29.
5. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-17.
6. Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, Е.В. Лебедева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – 259 с.
7. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 26-34.
8. Могиленець О.І. Вміст α -інтерферону та інтерлейкіну-2 в сироватці крові хворих на грип та гострі респіраторні захворювання / О.І. Могиленець, Г.О. Соломенник // Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і спеціалістів (Харків, 20 жовтня 2006 р.). – Харків, 2006. – С. 68.
9. Armstrong L. Increased expression of functionally active membrane-associated Tumor Necrosis Factor in Acute Respiratory Distress Syndrome / L. Armstrong, D.R. Thickett, S.J. Christie // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2000. – Vol. 1, N 22. – P. 68-74.
10. Rakhmankulova Z. Cytokine profile in newborn children with intrauterine infections / Z. Rakhmankulova // Medical and Health Sci. J. – 2010. – Vol. 2. – P. 22-26.

CYTOKINE TYPE IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

M.A. Andreychyn, N.A. Vasylieva, Ya.I. Yosyk, Ye.V. Nikitin
SUMMARY. There was studied the cytokine profile in patients with other acute respiratory viral infection by using ELISA. In the acute phase of the disease was increase the content of pro-inflammatory interleukins (IL-2, IL-6, TNF- α) and decreased anti-inflammatory IL-4. During early reconvalescence was marked recovery of the studied parameters but without achieving standards.

Key words: ARVI, interleukins, IL-2, IL-6, TNF- α , IL-4.

Отримано 22.01.2014 р.

І.В. Баланюк

КОРЕКЦІЯ ДИСБІОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

Буковинський державний медичний університет

За динамікою клінічних і мікробіологічних проявів дисбіозу товстої кишки 152 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД порівняли ефективність різних схем лікування: пробіотика ентеролу-250 окремо і в комбінації з високоактивною антиретровірусною терапією (ВААРТ); ВААРТ, доповненої симптоматичним середником імодіумом; зіставили отримані дані з показниками пацієнтів, які жодного лікування не отримували.

Встановили, що після курсу терапії тільки за допомогою апробованого пробіотика у хворих, які перебували в I-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, відзначено статистично достовірне зменшення клінічних проявів дисбіозу.

Зазначене лікування дозволяє значно поліпшити якісний і кількісний склад мікрофлори товстої кишки, що статистично вагомо відрізняється від показників мікробного пейзажу пацієнтів, які поряд з ВААРТ приймали імодіум або не отримували медикаментозної терапії ($p < 0,001$). Після 30-денного курсу лікування ентеролом-250 окремо чи у комбінації з ВААРТ досягається нормомікробіоценоз кишечника відповідно у кожній четвертій та третій особи, цілком ліквідується дисбіоз IV ступеня.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, дисбіоз кишечника, лікування, антиретровірусні препарати, ентерол-250.

Дослідження, проведені в Україні впродовж останніх 25 років, довели, що культури мікроорганізмів, які циркулюють на певній території, швидко стають резистентними до найпоширеніших етіотропних середників. Етіотропна терапія гострих кишкових інфекцій та дисбіозу кишечника буває складною ще й тому, що крім антибіотикорезистентності існує негативний фактор, пов'язаний з деструктивним впливом препаратів на мікрофлору товстої кишки.

Порушення мікробіоценозу товстої кишки відіграє важливу роль у патогенезі ВІЛ-інфекції. Тому патогенетично обґрунтована комплексна терапія хворих на ВІЛ-інфекцію із застосуванням засобів для корекції дисбіозу кишечника – пробіотиків.

Метою дослідження було вивчити ефективність пробіотика ентеролу-250 у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД.

Ентерол – препарат біологічного походження, виділений з дріжджів; містить *Saccharomyces boulardii*. Потрапивши в травний канал, сахароміцети починають посилено розмножуватися, оскільки температура 37 °C є оптимальною для їхнього росту. При цьому дріжджові гриби не колонізують кишечник, і останній звільняється від них через декілька днів після припинення лікування [1].

Пацієнти і методи

Обстежено 152 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Усі досліджувані пацієнти були розділені на дві групи: I – 99 осіб (54 чоловіки і 45 жінок) віком від 21 до 44 років, які не отримували ВААРТ; II – 53 хворих (30 чоловіків і 23 жінки) віком від 21 до 46 років, яким призначали ВААРТ першого ряду.

ВААРТ проводили хворим у II та III клінічній стадії ВІЛ-інфекції за наявності CD4⁺ менше 200 в 1 мм³ крові, а також усім пацієнтам у IV клінічній стадії незалежно від рівня лімфоцитів після підписання ними «Інформованої згоди про проведення антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції» [2]. Схема ВААРТ для всіх ВІЛ-інфікованих осіб складалася з 3 антиретровірусних препаратів першого ряду (зидовудин + ламівудин + ефавіренз). Всі пацієнти перебували на ВААРТ не менше 3 міс.

З 99 осіб I групи прийом антиретровірусних препаратів був показаний 28 хворим у зв'язку з низькою кількістю (<200 в 1 мм³ крові) CD4⁺ клітин. Проте всі пацієнти від ВААРТ відмовилися. Для корекції дисбіозу 54 хворим I групи призначили пробіотик ентерол-250 по 2 капсули двічі на день протягом 30 днів, а решта 45 медикаментозного лікування не отримували. Пацієнтам рекомендувалося дотримання дієти, обмеження стресових ситуацій, подовження годин відпочинку, сну і перебування на свіжому повітрі. Оцінку клінічної ефективності та переносності препарату здійснювали шляхом систематичних клінічних оглядів, реєстрації стану функцій травного каналу і шкірних покривів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 53 хворих II групи, які отримували 3 антиретровірусні препарати першого ряду, їх прийом зазвичай супроводжувався побічними ефектами, передусім з боку травного каналу: періодичними болями в животі (2-3 рази на добу), рідкими випорожненнями (від 2 до 5 разів на добу), метеоризмом, нудотою. Для вгамування цієї побічної дії у 28 осіб був використаний ентерол-250 у зазначених дозах і тривалості, а 25 пацієнтів, які отримували замість ентеролу-250 імодіум (по 1 капсулі – 2 мг після кожного наступного рідкого випорожнення, але не більше 12 мг на добу), стали групою порівняння.

19 представників групи, яка лікувалася тільки ентеролом-250, перебували у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу, 27 – у II, 5 – у III і 3 – у IV. Хворі з I і II клінічною стадією ВІЛ-інфекції/СНІДу були об'єднані в 1-у, а з III і IV – відповідно в 2-у досліджувані підгрупи.

Подібним чином розподілили 45 пацієнтів, які медикаментозного лікування не отримували: 38 з них склали 1-у (18 осіб перебували у I, 20 – у II клінічній стадії), а 7 (4 хворих перебували у III, 3 – у IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції) – 2-у підгрупи.

Основні та контрольні групи хворих були цілком зіставними за статтю, віком, стадіями ВІЛ-інфекції, ймовірними шляхами зараження, соціальним статусом.

Всі пацієнти обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [2].

Мікробіологічний пейзаж калу вивчали згідно з методичними рекомендаціями [3]. Здійснювали мікробіологічне дослідження фекалій з визначенням характеру і ступеня мікробної колонізації, тобто ідентифікували найбільш значущі групи мікроорганізмів [4]. Культури УПМ ідентифікували відповідно до загальноприйнятих методів мікробіологічних досліджень [5].

Дослідження виконували за люб'язної допомоги директора Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України (м. Харків) проф. Ю.Л. Волянського та завідувачки лабораторією екологічного та епідеміологічного моніторингу, старшого наукового співробітника С.А. Деркач.

Контролем служили проби, отримані від 40 практично здорових осіб, умови харчування яких були майже такими ж, як і у хворих. Отримані результати наближалися до прийнятого нормального вмісту мікрофлори кишок [6, 7].

Результати досліджень та їх обговорення

Динаміка клінічних симптомів дисбіозу при різних методах лікування представлена в таблиці 1.

Після курсу терапії тільки за допомогою апробованого пробіотика у хворих, які перебували в I-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, відзначено статистич-

но достовірне зменшення клінічних проявів дисбіозу. Так, болі в животі зникли у 10 (71,4 %) і значно зменшилися у 4 (28,6 %) хворих з 14 ($p < 0,01$), здуття живота і часте відходження газів припинилися у 12 (75,0 %) або стали менше турбувати 3 (18,8 %) хворих ($p < 0,05$), тільки в одного (6,2 %) з 16 осіб явища метеоризму не припинилися. Практично зіставними виявилися результати ВААПТ з ентеролом-250 – болі в животі зникли у 5 з 7 осіб, а у решти 2 отримано суттєве поліпшення стану. Угамування метеоризму досягнуто відповідно в 5 із 8 пацієнтів, лікованих ентеролом-250 на тлі ВААПТ, а решта 3 відзначали зменшення здуття живота. Хворі, які лікування не отримували або приймали симптоматичний середник імодіум на тлі ВААПТ, у більшості випадків на позитивну динаміку не вказували.

Наприкінці терміну спостереження рідкі випорожнення припинилися у 8 з 10 осіб, які отримували тільки ентерол-250, та у 4 з 5 пацієнтів, лікованих цим пробіотиком на тлі ВААПТ. У той же час, в жодного з хворих, які лікування не отримували або перебували на ВААПТ у комбінації з імодіумом, нормалізації випорожнень досягнуто не було. Щоправда, ймовірно завдяки впливу імодіуму усі пацієнти усе ж відзначали ослаблення цього симптому.

Закрепи зникли у 5 (38,5 %) з 13 осіб, лікованих тільки апробованим пробіотиком, та у більшості (4 з 6), які отримували ентерол-250 на тлі ВААПТ. З клінічних міркувань імодіум таким особам не призначали.

Після курсу ентеролу-250 повне зникнення таких патологічних симптомів, як «овечий» кал, темний колір випорожнень і гнильний запах калу, відмічено відповідно у 4 з 8, 2 із 7 та 3 з 5 хворих, а у решти – значне їх зменшення ($p < 0,05$). Суттєво кращими були результати лікування цим пробіотиком на тлі ВААПТ: обговорювані патологічні прояви зникли у 75,0-100 % пацієнтів.

При використанні пробіотика ентеролу-250 небажаних побічних реакцій не відмічено.

Після закінчення корекції ентеролом-250 проводили якісне й кількісне вивчення складу мікрофлори товстої кишки. Відповідно до отриманих даних, у кишечнику 48 з 54 – ($88,9 \pm 4,3$) % осіб, які отримали курс лікування ентеролом-250 окремо, а також у 27 з 28 – ($96,4 \pm 3,5$) % хворих, які лікувалися цим пробіотиком у комбінації з ВААПТ, виявлені ешерихії з нормальними ферментативними властивостями у розведенні 10^5 і вище, що вказує на майже повну нормалізацію кількості цього представника нормофлори і достовірно відрізняється від зазначеного показника до лікування ($p < 0,001$). Важливо, що у жодної ліко-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ваної такими методами людини кількість цих кишкових бактерій не опускалася нижче розведення 10^3 , що статистично вагомо відрізняється від показника

пацієнтів, які поряд з ВААПТ приймали імодіум або не отримували медикаментозної терапії ($p < 0,001$).

Таблиця 1

Динаміка клінічних симптомів дисбіозу товстої кишки хворих на ВІЛ-інфекцію при різних методах лікування

Показник	Метод лікування	До лікування	Після лікування		
			нормалізація	поліпшення	без позитивної динаміки
Періодичні болі в животі	тільки ентерол-250 (n=54)	14	10 (71,4 %)	4 (28,6 %)	0
	ВААПТ+ентерол-250 (n=28)	7	5 (71,4 %)	2 (28,6 %)	0
	ВААПТ+імодіум (n=25)	6	0	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)
	лікування не отримували (n=45)	12	0	0	12 (100,0 %)
Метеоризм	тільки ентерол-250 (n=54)	16	12 (75,0 %)	3 (18,8 %)	1 (6,2 %)
	ВААПТ+ентерол-250 (n=28)	8	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)	0
	ВААПТ+імодіум (n=25)	7	1 (14,3 %)	2 (28,6 %)	4 (57,1 %)
	лікування не отримували (n=45)	14	0	0	14 (100,0 %)
Рідкі випорожнення	тільки ентерол-250 (n=54)	10	8 (80,0 %)	2 (20,0 %)	0
	ВААПТ+ентерол-250 (n=28)	5	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)	0
	ВААПТ+імодіум (n=25)	5	0	5 (100,0 %)	0
	лікування не отримували (n=45)	9	0	0	9 (100,0 %)
Закрепи	тільки ентерол-250 (n=54)	13	5 (38,5 %)	8 (61,5 %)	0
	ВААПТ+ентерол-250 (n=28)	6	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	0
	ВААПТ+імодіум (n=25)	0	0	0	0
	лікування не отримували (n=45)	10	0	0	10 (100,0 %)
«Овечий» кал	тільки ентерол-250 (n=54)	8	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	0
	ВААПТ+ентерол-250 (n=28)	4	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)	0
	ВААПТ+імодіум (n=25)	4	0	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)
	лікування не отримували (n=45)	6	0	0	6 (100,0 %)
Темний колір калу	тільки ентерол-250 (n=54)	7	2 (28,6 %)	5 (71,4 %)	0
	ВААПТ+ентерол-250 (n=28)	4	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)	0
	ВААПТ+імодіум (n=25)	3	0	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)
	лікування не отримували (n=45)	6	0	0	6 (100,0 %)
Гнильний запах калу	тільки ентерол-250 (n=54)	5	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)	0
	ВААПТ+ентерол-250 (n=28)	2	2 (100,0 %)	0	0
	ВААПТ+імодіум (n=25)	2	0	0	2 (100,0 %)
	лікування не отримували (n=45)	4	0	0	4 (100,0 %)

Кількість лактозонегативних і гемолізуючих кишкових паличок після лікування тільки ентеролом-250, а також цим пробіотиком у комплексі з ВААПТ зазнавала достовірного зниження у більшості пацієнтів. Так, в кишечнику лише одиничних осіб їх виявляли в розведенні 10^3 - 10^6 ($p < 0,05$ - $0,001$). Доповнення ВААПТ імодіумом або відсутність медикаментозного лікування не забезпечували жодних статистично вагомих відхилень від початкових показників цих умовно-патогенних мікроорганізмів.

Динаміка інших представників нормофлори – лакто- і біфідобактерій під впливом апробованих методів терапії нагадувала таку стосовно кишкової палички з нормальними ферментативними властивостями. Так, після закінчення курсу терапії тільки ентеролом-250

у 29 з 54 – (53,7±6,8) % хворих лактобактерії виявляли в розведенні 10^5 - 10^6 , а у 14 – (25,9±6,0) % осіб – у розведенні 10^7 , що достовірно перевищувало початкове значення цього показника (до лікування) ($p < 0,001$). Причому комбінована ВААПТ + ентерол-250 демонструвала практично тотожні результати. Важливо, що включення імодіуму до комплексного лікування не забезпечувало жодних видимих результатів стосовно кількісного складу нормофлори порівняно з початковим значенням.

Під впливом ентеролу-250 як у вигляді монотерапії, так і комбінації з ВААПТ кількість біфідобактерій відновилася до 10^7 КУО/г відповідно в 11 з 54 – (20,4±5,5) % хворих і в 9 з 28 – (32,1±8,8) % осіб ($p < 0,001$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з бактеріологічними даними, під впливом терапії ентеролом-250 відмічене значне зниження частоти виділення умовно-патогенної мікрофлори. Високоєфективним препарат був при стафілококових, стрептококових і клебсієльозних формах дисбіозу. Зокрема, у жодного хворого на ВІЛ-інфекцію, який отримував ентерол окремо чи у поєднанні з ВААПТ, кількість *S. aureus* і стрептококів не перевищувала 10^5 КУО/г, а клебсієл – 10^7 КУО/г, що суттєво відрізняється від результатів лікування імодіумом і порівняно з початковими показниками ($p < 0,05$).

Відомо, що умовно-патогенні представники родини ентеробактерій: клебсієли, ентеробактер, протей, цитробактер, синьогнійна паличка, стафілококи та ін. складають значну частину нормальної аеробної мікрофлори кишечника і не спричиняють захворювань, а навпаки, беруть участь у забезпеченні його нормального функціонування. Але коли їх кількість перевищує норму, це може спричинити кишкові розлади [8, 9].

Аналіз стану мікробіоценозу товстої кишки після закінчення 30-денного курсу лікування ентеролом-250 виявив, що порушення кількісного та якісного складу мікрофлори вдалося ліквідувати у 13 з 54 осіб – (24,1 $\pm$ 5,8) %, а дисбіоз IV ступеня – цілком (в обох випадках $p < 0,001$, табл. 2). Частота дисбіозу I-II ступеня суттєво не змінилася, а III ступеня демонструвала лише тенденцію до зниження: (14,8 $\pm$ 4,8) % проти (23,7 $\pm$ 3,4) % до лікування ($p > 0,05$).

Доповнення ВААПТ ентеролом-250 показало ще кращі результати, порівняно з монотерапією цим пробіотиком. Так, поряд з приблизно подібною частотою нормомікробіоценозу та дисбіозу I, II і IV ступеня, порушення мікрофлори товстої кишки III ступеня виявляли ще рідше – лише у 3 з 28 осіб, що ста-

новить (10,7 $\pm$ 5,8) % порівняно з (23,7 $\pm$ 3,4) % до лікування ($p < 0,05$).

Комбінація ВААПТ з імодіумом не мала істотного впливу на дисбіоз товстої кишки порівняно з ВІЛ-інфікованими, які жодного лікування не отримували.

Відомо, що основою комплексного лікування кишкового дисбіозу в даний час є пробіотикотерапія, що використовує представників нормальної мікрофлори людини.

Використання пробіотиків може впливати на протиінфекційні захисні механізми; забезпечувати імунomodulatory дію; поліпшувати бар'єрні функції; нормалізувати метаболічні процеси; змінювати моторику і функціональний стан кишечника [10].

Однак, як показали результати численних експериментальних і клінічних спостережень, спричинити тривалі якісні й кількісні зміни мікрофлори кишечника дорослої імунокомпетентної людини важко. Навіть використання пробіотиків зазвичай не приводить до стійкої зміни того чи іншого мікробіологічного показника [11].

Тому нормальною мікрофлора може бути тільки тоді, коли вона не лише відповідає нормі за якісним і кількісним складом, але й перебуває у відведених їй природою місцях людського організму, за умови нормального функціонування імунної системи [12-15].

Дані літератури дають змогу стверджувати, що на сьогодні найбільш ефективно нормалізувати кишковий мікробіоценоз можуть лише так звані біоентеросептики, мікроорганізми яких не належать до індигенної кишкової флори та елімінуються з кишечника самостійно. Серед таких препаратів в Україні зареєстровані дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii*, що входять до складу препарату «Ентерол-250» [16].

Таблиця 2

Динаміка дисбіозу товстої кишки хворих на ВІЛ-інфекцію при різних методах лікування ($M \pm m$)

Час дослідження	Показник	Нормомікробіоценоз	Ступінь дисбіозу			
			I	II	III	IV
До лікування (n=152)	абс.	12	35	47	36	22
	($M \pm m$) %	7,9 $\pm$ 2,2	23,0 $\pm$ 3,4	30,9 $\pm$ 3,7	23,7 $\pm$ 3,4	14,5 $\pm$ 2,9
Після лікування:						
тільки ентерол (n=54)	абс.	13	13	18	8	0
	($M \pm m$) %	24,1 $\pm$ 5,8*	24,1 $\pm$ 5,8	33,3 $\pm$ 6,4	14,8 $\pm$ 4,8	0,0*
ВААПТ+ ентерол (n=28)	абс.	9	8	8	3	0
	($M \pm m$) %	32,1 $\pm$ 8,8*	28,6 $\pm$ 8,5	28,6 $\pm$ 8,5	10,7 $\pm$ 5,8*	0,0*
ВААПТ+ імодіум (n=25)	абс.	3	7	8	5	2
	($M \pm m$) %	12,0 $\pm$ 6,5	28,0 $\pm$ 9,0	32,0 $\pm$ 9,3	20,0 $\pm$ 8,0	8,0 $\pm$ 5,4
лікування не отримували (n=45)	абс.	4	10	14	11	6
	($M \pm m$) %	8,9 $\pm$ 4,2	22,2 $\pm$ 6,2	31,1 $\pm$ 6,9	24,4 $\pm$ 6,4	13,3 $\pm$ 5,1

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з показником до лікування ($p < 0,05-0,001$).

До того ж, серед великої кількості бактерійних препаратів, у т.ч. й біоентеросептиків, тільки два пробіотики успішно пройшли багатоцентрові, рандомізовані, плацебоконтрольовані випробування. Це згаданий вже ентерол-250, до складу якого входять *Saccharomyces boulardii* та *Lactobacillus rhamnosus* GG [17]. Їх ефективність підтверджена ВООЗ, Європейським співтовариством педіатрів і гастроентерологів (ESPGHAN), незалежним центром національних керівництв охороною здоров'я (NICE), міжнародним об'єднанням кращих досягнень в медицині (MERC MANUAL). Та найпопулярнішим у світі на сьогодні є саме *S. boulardii* (ентерол-250). Це – єдиний пробіотик у світі з генетичною антибіотикорезистентністю, доведеною антидіарейною ефективністю, який протягом багатьох років з успіхом використовується у 102 країнах [10].

Отримані нами дані вказують на доцільність повторних курсів пробіотика ентеролу-250 окремо чи, за потреби, в комбінації з ВААРТ для нормалізації мікробіоти кишечника хворих на ВІЛ-інфекцію.

Висновки

1. Клінічні прояви дисбіозу кишечника хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД достовірно зменшуються під впливом лікування ентеролом-250 по 2 капсули двічі на день протягом 30 днів.

2. Зазначене лікування дозволяє значно поліпшити якісний і кількісний склад мікрофлори товстої кишки, що статистично вагомо відрізняється від показників мікробного пейзажу пацієнтів, які поряд з ВААРТ приймали імодіум або не отримували медикаментозної терапії ($p < 0,001$). Після 30-денного курсу лікування ентеролом-250 окремо чи у комбінації з ВААРТ досягається нормомікробіоценоз кишечника відповідно у $(24,1 \pm 5,8)$ та $(32,1 \pm 8,8)$ % осіб, цілком ліквідується дисбіоз IV ступеня (в обох випадках $p < 0,001$).

Література

1. Roffe C. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrheas / C. Roffe // J. Infect. – 1996. – Vol. 32. – P. 1-10.
2. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Затверджено наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>
3. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Метод. рекомендации / [В.А. Знаменский, В.Н. Дегтяр, С.Н. Кузьминский и др.]. – Киев, 1986. – 27 с.
4. Грачёва Н.М. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями, диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендации / Н.М. Грачёва, Г.И. Гончаров, А.А. Аваков. – М., 1986. – 23 с.
5. Лабораторна діагностика та діагностичні критерії змішаних гострих кишкових інфекцій: Метод. рекомендації / [Ю.Л. Во-

лянський, С.А. Деркач, А.Й. Носатенко та ін.]. – Харків, 2000. – 52 с.

6. Барановский А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. – М.: Медицина, 2001. – 209 с.

7. Клиническая гастроэнтерология / [Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк и др.] / Под ред. Н.В. Харченко. – Киев: Здоров'я, 2000. – 448 с.

8. Бондаренко В.М. Динамика формирования инфекционного очага в кишечнике / В.М. Бондаренко // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 1998. – № 8. – С. 23-27.

9. Дисбактериоз: современные возможности профилактики и лечения / [В.М. Бондаренко, В.Ф. Учайкин, А.О. Мурашова и др.]. – М.: АО «Партнер», 2004. – 22 с.

10. Копча В.С. Пробиотики: роздуми з позиції їх якості, ефективності, антибіотикорезистентності й безпеки / В.С. Копча // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 1 (62). – С. 4-8.

11. Андреева И.В. Доказательное обоснование применения пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ / И.В. Андреева // Медицинский совет. – 2007. – № 3. – С. 32-36.

12. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy / [M.H. Land, K. Rouster-Stevens, C.R. Woods et al.] // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115, N 1. – P. 178-181.

13. Antony S.J. Lactobacillae: an emerging cause of infection in both the immunocompromised and the immunocompetent host / S. J. Antony // J. Natl. Med. Assoc. – 2010. – Vol. 92. – P. 83-86.

14. Lactobacillae in three patients with AIDS / [C.A. Horwitch, H.A. Furseth, A.M. Larson et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 21. – P. 1460-1462.

15. Antony S.J. Lactobacillus bacteremia: description of the clinical course in adult patients without endocarditis / S.J. Antony, C.W. Stratton, J.S. Dummer // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 23. – P. 773-778.

16. МОЗ України. Довідник лікарських засобів (електронний ресурс): випуск шостий. – Київ, 2012. – <http://pharma-center.kiev.ua>

17. Orange Book – <http://www.fda.gov/cder/ob/>

CORRECTION OF COLON DYSBIOSIS IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION/AIDS

I.V. Balanyuk

SUMMARY. After the dynamics of clinical and microbiological displays of colon dysbiosis in 152 patients with HIV-infection/AIDS was compared efficiency of treatment different charts: probiotic enterol-250 separately and in combination with high-activity antiretroviral therapy (HAART); HAART, complemented by symptomatic preparation imodium and confronted the obtained indexes with indexes of patients, that got not a treatment. Set that after the course of therapy only by means of the approved probiotic in patients that were in I-IV clinical stages of HIV-infection, reliable reduction of dysbiosis clinical displays is marked statistically. The marked treatment allows considerably to improve quality and quantitative composition of colon

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

microflora, that statistically with authority differs from the indexes of microbial landscape in patients that next to HAART accepted immodium, or not got medicament therapy ($P < 0,001$). After the 30-daily course of enterol-250 treatment separately or in combination with HAART arrived at to bowels normomicrobiocenosis accordingly for every fourth

and third person, of IV degree dysbiosis will be fully liquidated.

Key words: HIV-infection/AIDS, intestine dysbiosis, treatment, antiretroviral drugs, enterol-250.

Отримано 7.05.2013 р.

© Колектив авторів, 2014

УДК 616.311/.32-008.87-053.31(477.84)

С.І. Климнюк, Л.Б. Романюк, М.Д. Заріцька, О.Б. Кучмак, І.В. Стрельбицька, В.П. Борах

ФОРМУВАННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ РОТОГЛОТКИ ТА КИШЕЧНИКУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр матері і дитини

*Заселення організму новонародженої дитини мікроорганізмами відбувається ще під час народження. У становленні мікробного пейзажу ротоглотки та кишечника важливу роль відіграють умовно-патогенні мікроорганізми. За результатами дослідження, у новонароджених з обтяженим перебігом раннього неонатального періоду має місце транзиторний дисбіоз ротоглотки та кишечника з переважанням умовно-патогенної флори, а саме: грибів роду *Candida*, *S. epidermidis* та *E. coli*.*

Ключові слова: новонароджені, умовно-патогенна флора, дисбіоз.

Становлення мікробної флори новонародженого починається з перших хвилин життя – раннього неонатального періоду, коли організм заселяють різноманітні мікроорганізми – відбувається так звана колонізація, формування мікроекологічної системи. Цей процес залежить від складу мікрофлори родових шляхів матері, особливостей навколишнього середовища, вигодовування, активності генетично детермінованих неспецифічних захисних механізмів, особливостей системи антигенної сумісності. Основними причинами смертності у ранньому неонатальному періоді є множинні вади розвитку, хвороби гіалінових

мембран і ателектази легень, котрі спричинені у більшості випадків внутрішньоутробними інфекціями [1, 2].

В останні роки значно зріс рівень інфекційної захворюваності перинатального періоду. За сучасними уявленнями, саме епідеміологічна ситуація в окремому стаціонарі є визначальною в процесі природної колонізації новонароджених нормальною та умовно-патогенною мікрофлорою. Крім того, все більше дослідників констатують сповільнення темпів росту облігатної анаеробної мікрофлори в останнє десятиріччя: біфідобактерії пізніше починають домінувати у складі кишкового мікробіоценозу, зростає число дітей (від 5 до 25 %), у яких вміст біфідобактерій не досягає фізіологічного рівня навіть на 7-9-й день життя.

Сумісне перебування матері і дитини у закладі позитивно впливає на формування мікробіоценозів усіх біотопів новонароджених дітей: відбувається прискорене заселення біфідо- та лактофлорою, з перших днів життя формуються правильні відносини між анаеробною та аеробною флорою. При відстроченому режимі сумісного перебування відокремлення дитини від матері в перші години життя створює сприятливі умови для колонізації новонародженого умовно-патогенними мікроорганізмами [2-4].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою нашого дослідження було на основі ретроспективного аналізу історій хвороб дітей, що перебували на лікуванні в реанімаційному відділенні (РВ) обласного перинатального центру м. Тернополя впродовж 2011-2012 рр., провести аналіз виявлення основних етіологічних чинників, котрі сприяють виникненню інфекцій новонароджених, та оцінити мікробний пейзаж ротоглотки та слизової оболонки кишечника.

Матеріали і методи

Матеріалом для бактеріологічного дослідження, взятим зі згоди батьків, були мазки із ротоглотки, випорожнення, котрі досліджували бактеріологічним методом. Матеріал з зів брали окремими стерильними тампонами, до лікувальних процедур, при хорошому освітленні з використанням шпателя, не торкаючись тампоном до язика, слизової щік. Ватяний тампон відразу опускали в стерильну пробірку або пробірку з транспортним середовищем і відправляли до лабораторії, висівали на спеціальні живильні середовища (кров'яний МПА з 5 % еритроцитів барана, жовтково-сольовий агар, середовище Ендо, середовище Сабуро). Посіви інкубували при оптимальній температурі протягом 24-72 год. Мікроорганізми ідентифікували згідно класифікації Bergey. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету стандартних програм на персональному комп'ютері.

Результати досліджень та їх обговорення

Обстежено 40 новонароджених дітей, серед яких було 19 (47,5 %) дівчаток та 21 (52,5 %) хлопчик. Всі діти знаходились на лікуванні у РВ з приводу різноманітної патології, а саме: недоношеність різного ступеня – 29 (72,5 %), перинатальне ураження ЦНС різного генезу – 21 (52,5 %), внутрішньоутробні інфекції – 13 (32,5 %). Практично у всіх дітей (32; 80,0 %) мало місце поєднання кількох нозологій. Оцінка за шкалою Апгар у 36 (90,0 %) була у межах 6-7 балів та вище, 4 (10,0 %) дитини мали по 4-5 балів.

Від 40 обстежених дітей виділено з матеріалу із зів 46 штамів мікроорганізмів. У 9 (22,5 %) пробах росту не виявлено. У 7 (17,5 %) зразках мали місце асоціації мікроорганізмів. Бактеріологічне дослідження мазків із слизової зів новонароджених дітей свідчить про превалювання у них кокової флори (табл. 1).

Звертає на себе увагу виділення від третини новонароджених 14 грибів роду *Candida*, що може свідчити про носійство даного роду мікроорганізмів серед дорослого населення, зокрема породіль. Також достатньо високий відсоток виявлення кишкової

Таблиця 1

Структура мікробного пейзажу ротоглотки новонароджених

Назва мікроорганізма	Кількість штамів	% виявлення
<i>S. epidermidis</i>	12	30,0
<i>S. saprophyticus</i>	5	12,5
<i>S. aureus</i>	3	7,5
<i>E. coli</i>	9	22,5
<i>E. cloacae</i>	3	7,5
<i>Candida spp.</i>	14	35,0

палички – 9 (22,5 %), яка не є характерною для мікрофлори ротоглотки навіть у старших дітей. У 9 (22,5 %) дітей із ротоглотки росту не було, що може бути наслідком перебування глибоко недоношених дітей у кувезі.

При дослідженні мікрофлори кишечника шляхом бактеріологічного аналізу випорожнень виявлено домінування кокової флори (15 – 37,5 %), гриби роду *Candida* виділялись від 13 (32,5 %) новонароджених, кишкова паличка – від 10 (25,0%) (табл. 2)

Таблиця 2

Мікробний склад кишкового вмісту новонароджених

Назва мікроорганізма	Кількість штамів	% виявлення
<i>S. epidermidis</i>	11	27,5
<i>S. saprophyticus</i>	4	10,0
<i>E. coli</i>	10	25,0
<i>E. cloacae</i>	1	2,5
<i>Candida spp.</i>	13	32,5
<i>E. aerogenes</i>	2	5,0

З 6 проб, взятих від новонароджених з обтяженим перебігом раннього неонатального періоду, не виділено аеробної флори. Це обумовлене поетапним заселенням мікроорганізмами біотопів немовляти. Перша фаза – асептична – триває від народження дитини до появи у біологічних рідин бактерій у кількості 10^5 - 10^7 КУО/мл. Колонізація мікроорганізмами починається ще під час проходження через родові шляхи та активно продовжується відразу після народження. Тривалість цієї фази складає 2-4 дні. Так як матеріал було взято в перші три дні життя, в ньому може і не бути мікроорганізмів.

Занепокоєння викликає часте виділення як із зів, так і з випорожнень грибів роду *Candida*, що вказує на явища транзитного дисбіозу, і транслокація *E. coli* з кишечника у ротоглотку, що не є характерним для неї біотопом. Такі зміни в нормі можуть три-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вати до 6-го дня життя, тому доцільним було б повторити бактеріологічне дослідження в кінці першого тижня, за умови довготривалого перебування у перинатальному центрі.

Висновок

У новонароджених з обтяженим перебігом раннього неонатального періоду має місце транзиторний дисбіоз ротоглотки та кишечника з переважанням умовно-патогенної флори, а саме: грибів роду *Candida*, *S. epidermidis* та *E. coli*. Оскільки всі діти перебували на лікуванні у реанімаційному відділенні обласного перинатального центру м. Тернополя, а не спільно з матерями, можна стверджувати, що це впливає на кількість сапрофітної флори двох даних біотопів і потребує подальшого дослідження в динаміці щодо заселення ротоглотки та кишечника резидентною флорою та вивчення її властивостей.

Література

1. Белокрысенко С.С. Здоровье новорожденных как микробиологическая проблема / С.С. Белокрысенко // Педиатрия. – 1990. – № 1. – С. 8-13.
2. Filoche S. Oral Biofilms: Emerging Concepts in Microbial Ecology / S. Filoche, L. Wong, C.H. Sissons // J. Dental Res. – 2010. – Vol. 89. – P. 8-18.

3. Дещекина М.Ф. Изучение формирования микрофлоры кишечника у новорожденных детей при совместном и раздельном пребывании с матерью / М.Ф. Дещекина // Педиатрия. – 1990. – № 1. – С. 13-18.

4. Robinson C.J. From Structure to Function: the Ecology of Host Associated Microbial Communities / C.J. Robinson, B.J.M. Bohannan, V.B. Young // Microbiol. Molecular Biology Rev. – 2010. – Vol. 74. – P. 453-476.

FORMATION OROPHARYNGEAL AND INTESTINE MICROBIOTA IN NEWBORNS WITH PERINATAL PATHOLOGY

S.I. Klymnyuk, L.B. Romanyuk, M.D. Zaritska, O.B. Kuchmak, I.V. Strelbytska, V.P. Borak

SUMMARY. *Settling the body newborn baby microorganisms occurs during his birth. The head of the microbial landscape of the oropharynx and intestine are important opportunistic pathogens. According to a study in newborns with complicated course of early neonatal period is a transient oropharyngeal and intestinal dysbiosis dominated by opportunistic pathogens, namely fungi of the genus Candida, S. epidermidis and E. coli.*

Key words: *babies, pathogenic flora, dysbiosis.*

Отримано 30.10.2013 р.

© Гафарова М.Т., Вербенець О.А., 2014
УДК 616.98:579.881:616-036.22:(477.75)+(477.1)

М.Т. Гафарова, О.А. Вербенець

ОСОБЛИВОСТІ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА МАРСЕЛЬСЬКУ ГАРЯЧКУ СЕРЕД ПРОФЕСІЙНИХ ГРУП РИЗИКУ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського,
міська інфекційна лікарня м. Севастополь

Вивчені клініко-епідеміологічні особливості марсельської гарячки в ендемічному районі Криму – м. Севастополь. Виявлені й визначені вікові та професійні групи ризику зараження, особливості клініки.

Ключові слова: *марсельська гарячка, захворюваність, професійні групи ризику, клінічні прояви.*

Марсельська гарячка – інфекційна хвороба з групи кліщових плямистих гарячок, рикетсіоз, що харак-

теризується гарячкою, макуло-папульозним висипом, наявністю первинного афекту та регіонарного лімфаденіту [1, 2]. Цей рикетсіоз реєструється на територіях зі спекотливим і вологим кліматом, у тому числі в басейнах Середземного та Чорного морів, де є сприятливі умови для життєдіяльності переносника [3]. Ендемічною територією для даного захворювання в Україні є Кримський регіон [4]. На території Криму марсельська гарячка протягом багатьох десятиліть

проявляла себе спорадичними захворюваннями людей, в останні роки позначилась тенденція до підвищення [5].

На марсельську гарячку хворіють люди різного віку, професій, соціальних верств. В основному епідеміологічні осередки марсельської гарячки пов'язані з приватними домоволодіннями, де утримуються домашні тварини (собаки) [6]. Епідеміологічні осередки, пов'язані з місцем роботи (професією), зустрічаються рідше та практично не описані в літературі.

Мета дослідження: вивчити епідеміологічні та клінічні особливості марсельської гарячки у вікових і професійних групах ризику в ендемічному районі Криму.

Пацієнти і методи

У дослідження включені хворі на марсельську гарячку, які перебували на стаціонарному лікуванні в 1-му і 4-му медичних відділеннях міської інфекційної лікарні м. Севастополя в 2000-2009 рр.

Результати досліджень та їх обговорення

Діагноз «марсельська гарячка» ставився на підставі таких критеріїв:

1. Епідеміологічного анамнезу, що включає наявність домашніх тварин у приватному володінні (собак, кішок тощо) у хворого та догляд за ними, відвідування лісів, полів, виявлення і зняття кліщів із себе та з домашніх тварин.

2. Наявності клінічної тріади: первинного афекту, плямисто-папульозного висипу з геморагічним компонентом, регіонарного лімфаденіту.

3. Серологічного дослідження сироваток крові, в основі якого було зростання в 2 і більше разів титру антитіл в реакції зв'язування комплексу (РЗК) з антигеном з *R. sibirica*.

Розподіл захворювань на марсельську гарячку в літньому сезоні відображають нижченаведені числа помісячної реєстрації випадків марсельської гарячки: 95 % всіх випадків було зареєстровано між червнем і жовтнем, з піком захворюваності в серпні. Оскільки в Середземноморському ареалі, у тому числі і в Криму, резервуаром *R. conorii* є південний собачий кліщ, то до 50-70 % усіх випадків зараження відбувається в осіб, які утримують собак, тому що ці особи значно частіше мають контакт з ними, ніж інші люди. У 25,6 % хвороба виникла після присмокування й видалення кліща або після його роздавлення.

Крім трансмісивного механізму передачі, *R. conorii* проникають в організм людини контактним шляхом, при механічному занесенні гемолімфи роздавлених заражених кліщів на шкірні покриви,

кон'юнктиву очей або аерогенно через слизову оболонку носа.

Марсельська гарячка трапляється в усіх вікових групах, хоча, за даними М.Ф. Андрєєва (1941), серед захворілих віком більше 50 років була половина всіх хворих. За нашими даними, захворюваність відзначається у всіх вікових групах, але найчастіше у віці 20-49 років, причому серед осіб різних професій і обох статей. У той же час, не будучи контагіозною, пов'язана з нападом на людей собачих кліщів. Марсельська гарячка не має схильності до широкого поширення серед населення ендемічних районів, зберігаючи, як правило, спорадичний характер. У результаті, навіть при виникненні спалахів, реєструються лише десятки випадків захворювання. Характерно при цьому, що випадки захворювання на марсельську гарячку, як правило, залишаються одиничними, незважаючи на великий відсоток зараженості кліщів *R. conorii* і при дуже великому рівні кліщів у собак у дворах при безпосередньому сусідстві з житловими приміщеннями. Така диспропорція може бути пояснена тільки тим, що собачі кліщі *Rhipicephalus sanguineus* лише як виняток і в особливо сприятливих умовах нападають на людину.

Для вивчення схильності до даного захворювання людей різних професійних груп нами на базі міської інфекційної лікарні було проведено клініко-епідеміологічне обстеження 125 хворих, з них, за даними епідеміологічного анамнезу й даними обстеження осередку інфекції, 8 хворих заразилися на робочому місці. Тобто дані хворі не утримували собак вдома, а контакт із тваринами був на робочому місці.

За професійними групами хворі розподілялися нерівномірно, серед них були охоронці, будівельники, машиністи котельні, робітники на полях, працівники сільськогосподарської праці. У 7 з них на робочому місці (будівництво, котельня, охоронювані об'єкти, гараж) утримувалися сторожові собаки. Обробка протикліщовими засобами не проводилася, деякі хворі здійснювали догляд, знімали кліщів, давали їм, про що свідчить наявність кон'юнктивіту і склериту у 2 хворих (діагноз підтверджено клінічно та в РЗК). Інші пацієнти підгодовували собак, але безпосередньо догляд за ними не здійснювали, і, враховуючи, що собаки постійно перебували на робочому місці, ризик трансмісивного механізму передачі збільшувався. У 5 хворих із клінічних проявів спостерігався первинний афект, а 1 з них, що працює машиністом на котельні, знімала безпосередньо з себе нагодованого кліща. Спостерігалися випадки зараження людей не тільки на робочих місцях, де утримувалися собаки, але й на відкритій місцевості

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(поле, ліс). Так, один хворий заразився на збиранні винограду, кліщів з себе не знімав, але на його тілі відзначався первинний афект, що свідчить про укуси кліщів. Хворі в середньому надходили на $(7,62 \pm 0,03)$ -й день від початку захворювання. Початок захворювання у всіх хворих був гострим, з підйому температури до $39-40^\circ\text{C}$, вираженого астеничного синдрому. У 3 хворих спостерігались артралгії, в 1 з них – міалгії. Висип відзначався в усіх хворих, плямисто-папульозний, в 1 – з геморагічним компонентом. У 6 хворих – первинний афект, локалізація якого була на верхніх кінцівках, у решти – на нижніх кінцівках, тобто на ділянках тіла, які найчастіше бувають відкритими в літній період часу і найбільш схильні до нападу кліщів. Периферичні лімфовузли були збільшені до 1 см у діаметрі, розташовані поряд з первинним афектом. Підтвердження діагнозу проводилося за допомогою РЗК з антигеном з *R. sibirica*. У всіх хворих відзначалися титри антитіл від 1:20 до 1:160. Лікування хворі отримували тетрацикліном у дозі $0,4 \text{ г} \times 4$ рази на добу, жарознижуючі препарати при температурі більше 39°C . Захворювання в усіх пацієнтів закінчилося одужанням. Середній ліжко-день перебування в стаціонарі склав $(17,0 \pm 0,1)$ дня. Ускладнення спостерігалися тільки в 1 хворого у вигляді загострення хронічного бронхіту на тлі лікування марсельської гарячки.

Як приклад клінічного перебігу хвороби у хворого, що заразився на робочому місці, можна навести витяг з історії хвороби № 2739.

Хвора Г., 65 років, працює сторожем на складі, де утримувалися собаки для охорони, за якими вона особисто здійснювала догляд, годувала їх, знімала з них кліщів і давила їх. Проживала в упорядкованій квартирі, домашніх тварин у ній не тримала. Захворювання почалося гостро: з підйому температури тіла до 39°C , ознобу, плямисто-папульозного висипу. У клінічній картині при огляді на шкірі тулуба, рук (долоні), ніг (підшва), обличчя спостерігався плямисто-папульозний висип, двобічний кон'юнктивіт, печінка відзначалася біля краю реберної дуги. Було проведено обстеження в РЗК з *R. sibirica*: I сироватка була негативною, II – негативна, III сироватка – титр 1:20, що підтверджує діагноз. Хвора приймала тетрациклін по $0,4 \text{ г} \times 4$ рази на день, протягом 7 днів. Захворювання закінчилося повним одужанням, ускладнень не спостерігалось.

Висновки

1. Осередки марсельської гарячки можуть бути пов'язані з місцем роботи захворілих.

2. Осередки можуть бути різноманітними та характеризуються великою ймовірністю контакту з резервуаром інфекції (південним собачим кліщем) *Rhipicephalus sanguineus* на відкритій місцевості (поле, ліс) або на огороженій території (будівництво, гараж, склад, котельня) з наявністю необроблених собак, за якими здійснюється догляд.

3. Професійною групою ризику можуть бути особи, які працюють на об'єктах охоронцями, сторожами будівництв, у складах, котельнях, гаражах.

Література

1. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни / Ж.И. Возианова. – К.: Здоровье, 2001. – Т. 2. – С. 225-369.
2. Лобан К.М. Важнейшие риккетсиозы человека / К.М. Лобан. – Л.: Медицина, 1980. – С. 219-238.
3. Walker D.H. Epidemiology of rickettsial diseases / D.H. Walker // Eur. J. Epidemiol. – 1991. – N 7. – P. 237-245.
4. Тарасевич И.В. Современные представления о риккетсиозах / И.В. Тарасевич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – № 2. – С. 14-18.
5. Климчук Н.Д. Риккетсиозные инфекции в Украине: эпидемиологический потенциал, актуальные вопросы лабораторного контроля / Н.Д. Климчук // Сучасні інфекції. – 2002. – № 4. – С. 6-10.
6. Пакшин М.Ф. О состоянии природного очага марсельской лихорадки в г. Севастополе / М.Ф. Пакшин, Н.А. Расенчук // Сб. науч. работ специалистов сан. эпид. службы в г. Севастополе. – Севастополь, 1997. – Вып. 5. – С. 33-37.

PECULIARITIES OF MORBIDITY MARSEILLES FEVER AMONG PROFESSIONAL GROUPS OF RISK

M.T. Hafarova, O.A. Verbenets

SUMMARY. The clinical-epidemiologic peculiarities of Marseilles fever in the endemic region of Crimea – in Sevastopol are studied. Age-dependent and professional groups of risk of infection, peculiarities of clinic are revealed and determined.

Key words: Marseilles fever, morbidity, professional and age-dependent groups of risk, clinical manifestations.

Отримно 24.09.2013 р.

І.В. Ліпковська, В.С. Копча

ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТОКСОПЛАЗМОЗУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ, ГЕРПЕТИЧНОЮ ТА ЕПШТЕЙНА-БАРР-ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ, У ВАГІТНИХ

Одеський обласний протитоксоплазмозний центр,
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На підставі обстеження 300 вагітних з латентною формою токсоплазмозу, що асоціювався з герпетичною, цитомегаловірусною та Епштейна-Барр-вірусною інфекцією, встановлено стійку сероконверсію антитіл класу G до *T. gondii* в поєднанні з високим антитілогенезом *anti-CMV IgG*, *anti-HSV IgG*, *anti-EBV IgG*, що у 1/3 жінок підвищує ризик невиношування вагітності.

10 % вагітних з виявленими на фоні токсоплазмозної інвазії гострофазовими антитілами до CMV, HSV, EBV і навіть у разі позитивної ПЛР крові мали мізерну клінічну симптоматику, незважаючи на лабораторні показники, що не виключають інфікування під час теперішньої вагітності.

Показники низької авідності *anti-CMV IgG*, *anti-HSV IgG* у 3,3 % вагітних можуть зберігатися упродовж усієї вагітності і навіть після пологів.

У дітей, народжених від матерів, інфікованих токсоплазмами, CMV, HSV, EBV, неможливо визначити істинний рівень *anti-toxo IgG* через одночасну наявність материнських IgG до відповідних збудників. Це не дає можливості адекватно прогнозувати вплив вказаних патогенів на розвиток новонародженого.

Ключові слова: токсоплазмоз, цитомегаловірусна інфекція, герпетична інфекція, EBV-інфекція, вагітність.

Поширеність токсоплазмозу у світі залишається високою [1-3]. Спроба виділення так званих ендемічних районів з токсоплазмозу, пов'язаних із соціальною бідністю населення, звичкою споживати термічно необроблені продукти, контактувати з різними видами тварин, у зв'язку з масовою міграцією населення, відсутність єдиної стандартизованої тактики ведення вагітності не знизили небезпеку вродженого токсоплазмозу у раніше не інфікованих *T. gondii* жінок [1, 4-11].

Можливість реінфекції при зараженні іншим генотипом *T. gondii*, існування високо-і низьковірулентних *T. gondii* призвели до зміни клінічних проявів токсоплазмозної інвазії [12-14]. Клінічні прояви генералізованого токсоплазмозу частіше виникають при ВІЛ-асоційованій токсоплазмозній інвазії [15] і рідше серед імунокомпетентного населення [16], хоча при цьому носійство *T. gondii* є повсюдним [5].

За даними лабораторії ДУ «Одеський обласний лабораторний центр Держсанепідемслужби України» на 2012 рік, 70 % населення м. Одеси й Одеської області інфіковане *T. gondii*. 30 % – серонегативні до *T. gondii* жінки, у зв'язку з чим зростає ризик їх зараження токсоплазмами під час вагітності. Скринінгові дослідження, що проводяться у вагітних, виявили в крові 60 % жінок антитіла до CMV, HSV, хламідій на тлі не уточненої токсоплазмозної інвазії.

Ризик інфікування плоду зростає до 60 % за наявності супутньої цитомегаловірусної інфекції вагітних [17] і до 40-50 % – при розвитку первинної герпетичної інфекції [18].

До головних критеріїв ризику розвитку внутрішньоутробної інфекції, що асоціюється з герпесвірусами, зараховують: перенесений інфекційний мононуклеоз, гепатит, гепатоспленомегалію, загрозу переривання вагітності, затримку розвитку плоду, хронічну плацентарну недостатність, багатоводдя, кальцинати плаценти, наявність ДНК HSV у крові, специфічних IgM, IgA, носійство мутантів алелей генів імунної відповіді [9, 19, 20]. EBV підтверджений у 39,3 % дітей з прогресуючою гідроцефалією [7]. У кожного другого з них підтверджені вірусно-вірусні, вірусно-паразитарні асоціації (CMV + HSV, CMV + *T. gondii*, EBV + Parvovirus і т.д.) [7]. При цьому ризик народження дітей у тяжкому стані в 5 разів зростає при обтяженому акушерсько-гінекологічному анамнезі та інфікуванні в 3-му триместрі вагітності [21].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Труднощі в діагностиці змішаної інфекції у вагітних пов'язані з такими факторами.

1. Відсутність характерних клінічних проявів токсоплазмозної інвазії.

2. Відсутність законодавчої нормативної бази ведення вагітних зі змішаною токсоплазмозною інвазією.

3. Запровадження розгорнутої діагностики токсоплазмозної інвазії – визначення у крові антитіл класу А, М, G не відбите у протоколах з акушерства і гінекології з тематики «Перинатальні інфекції» (Наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2006 р. «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції»).

4. Складність і різноманіття лабораторної діагностики токсоплазмозної інвазії (anti-toxo IgA + anti-toxo IgM + anti-toxo IgG + anti-toxo IgG авідність + ПЛР) на тлі не уточненої цитомегаловірусної (anti-CMV IgM + anti-CMV IgG + anti-CMV IgG авідність + ПЛР), герпетичної інфекції (anti-HSV IgM + anti-HSV IgG + anti-HSV IgG авідність + ПЛР); anti-EBV до раннього капсидного антигену – anti-IgM, anti-IgG, ПЛР (якісний і кількісний аналіз) крові, слини, сечі з метою визначення вірусного навантаження [1, 5, 7-9, 20, 22-26].

5. Невідомо, як правильно оцінювати високий антитілогенез IgG у крові вагітних до *T. gondii*, цитомегаловірусної і герпетичної інфекції, особливо на тлі безсимптомної EBV-інфекції, у жінок з різною авідністю антитіл класу IgG до *T. gondii*, CMV і HSV. І якщо в протоколах Російської Федерації з діагностики і профілактики внутрішньоутробних інфекцій у дітей вказується 50 % ризик інфікування новонароджених при появі у матері антитіл класу М у поєднанні з низькою авідністю антитіл класу G до цитомегаловірусу, то у протоколах з акушерства і гінекології з тематики «Перинатальні інфекції» МОЗ України така група пацієнтів взагалі не вказується.

6. Відсутність практичних рекомендацій стосовно ведення вагітних з поєднаною токсоплазмозною, герпетичною, цитомегаловірусною, EBV-інфекцією відповідно до МКХ-10 у протоколах з акушерства і гінекології з тематики «Перинатальні інфекції».

У зв'язку з цим нами була проведена розгорнута діагностика токсоплазмозу у вагітних жінок з поєднаною герпетичною, цитомегаловірусною, EBV-інфекцією відповідно до МКХ-10 з використанням стандартів ВООЗ.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 300 вагітних з латентною формою токсоплазмозу, що асоціювався з герпетичною, цитомегаловірусною, EBV-інфекцією. Середній

вік спостережуваних жінок склав (22,3±4,5) року. Контакти з тваринами відзначали 72 % обстежуваних, споживання термічно необробленого м'яса їжі – 90 %. 10 % не вказували жодних можливих джерел інфікування.

З даних акушерсько-гінекологічного анамнезу матері: синдром втрати плоду в попередніх вагітностях відзначений у 45 жінок (15 %), передчасні пологи – у 30 (10 %), аномалії розвитку дітей (у минулі вагітності) – в 45 вагітних (15 %).

Кінцевий діагноз «Інвазія, спричинена *T. gondii*», встановлювали на підставі даних епідеміологічного анамнезу, наявності або відсутності клінічних симптомів, об'єктивного огляду, загальноклінічних досліджень, спеціальних інструментальних методів (ультразвукове обстеження) і розгорнутої діагностики токсоплазмозу за стандартами ВООЗ (виявлення у крові антитіл класу А, М, G до *T. gondii* методом ІФА, визначення індексу авідності антитіл класу IgG, ПЛР-діагностика біологічних рідин).

Кінцевий діагноз «Цитомегаловірусна інфекція», «Герпетична інфекція», «Вірусна інфекція, обумовлена вірусом Епштейна-Барр» встановлювали на підставі даних епідеміологічного анамнезу, наявності або відсутності клінічних симптомів, об'єктивного огляду, загальноклінічних досліджень, спеціальних інструментальних методів (ультразвукове обстеження) і розгорнутої діагностики крові (виявлення антитіл класу М, G до CMV, антитіл класу А, М, G до HSV методом ІФА, anti-EBV до раннього капсидного антигену EBV, anti-IgM, anti-IgG EBV, визначення індексу авідності антитіл класу IgG CMV, HSV, ПЛР-діагностика слини, крові).

Для статистичної достовірності усі дослідження проводили на однотипних тест-системах фірми «Вектор-Бест» (Росія). Для математичної обробки цих результатів використовували програму Statistika 6,0.

Результати досліджень та їх обговорення

Токсоплазмозна інвазія у 98 % жінок перебігала без будь-яких клінічних проявів. Українці рідко спостерігалися субфебрилітет і лімфаденіт (в обох випадках 3 вагітних – 1 %).

У усіх 300 вагітних токсоплазмозна інвазія поєднувалася з не уточненою герпетичною інфекцією і не уточненою цитомегаловірусною інфекцією. Рідше токсоплазмоз комбінувався з не уточненим інфекційним мононуклеозом – 110 вагітних (36,7 %). Клінічні прояви герпесу виявлені у 5 жінок (1,7 %), цитомегалії – у 7 (2,3 %). Вірогідні клінічні ознаки маніфестації EBV-інфекції (гарячка, шийний лімфаденіт) встановлені тільки у 2 хворих (0,7 %).

Anti-toxo IgA в цій групі не були виявлені в жодної пацієнтки. У зв'язку з цим в таблиці 1 наведені

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дані рівня anti-toxo IgG та їх індекс авідності. Чітко помітна динаміка приросту антитіл класу G зі збільшенням терміну вагітності понад 32 тижні – (626,00±110,12) МО/мл проти (292,27±158,63) у першому і (416,67±107,31) МО/мл у другому тримест-

рах вагітності відповідно. Порівняно із середнім рівнем у контрольній групі – (37,72±5,05) МО/мл – різниця статистично достовірна ($p<0,05$). Низький індекс авідності anti-toxo-IgG був виявлений тільки у 10 вагітних (3,3 %) в 32 тижні вагітності.

Таблиця 1

ІФА-діагностика токсоплазмозної інвазії у вагітних з асоційованою неуточненою герпетичною, цитомегаловірусною та EBV-інфекцією (n=300)

Показник	Кількість пацієнтів		Норма (M±m)	Термін вагітності		
	абс. число	%		1-24 тиж.	24-32 тиж.	більше 32 тижнів
Anti-toxo IgG, МО/мл	300	100,0	37,72±5,05	292,27±158,63*	416,67±107,31*	626,00±110,12*
Індекс авідності anti-toxo IgG, %	290	96,7	36,75±1,93	62,00±5,05*	59,20±5,07*	57,60±3,41*

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

З таблиці 2 видно, що герпетична інфекція супроводжувалася клінічними ознаками лабіального герпесу в легкій формі з одночасним виявленням у крові методом ІФА гострофазових антитіл класу M до HSV I і II типу, що в середньому склало (1,12±0,58) проти (0,26±0,05) од. опт. щільності в контрольній групі не вагітних ($p<0,05$). При цьому виявлення гострофазових IgM у 2 жінок поєднувалося з наявністю anti-HSV IgA у крові (їх рівень коливався від 1,17 до

1,19 од. опт. щільності проти (0,42±0,03) од. опт. щільності у контрольній групі) і позитивним результатом ПЛР слини з виявлення вірусу простого герпесу. Рівень IgG досягав в середньому (2,12±0,43) проти (0,26±0,06) МО/мл у контрольній групі ($p<0,05$). При проведенні ПЛР крові та слини у жінок, які мали у крові anti-HSV IgA й anti-HSV IgM, вірус герпесу I типу не був виявлений.

Таблиця 2

ІФА-діагностика герпетичної інфекції у вагітних з асоційованою токсоплазмозною інвазією (n=300)

Показник	Кількість пацієнтів		Норма (M±m)	Рівень антитіл у вагітних (M±m)
	абс. число	%		
Anti-HSV IgA, од. опт. щільності	2	0,7	0,42±0,03	1,17-1,19
Anti-HSV IgM, од. опт. щільності	5	1,7	0,26±0,05	1,12±0,58*
Anti-HSV IgG, МО/мл	300	100,0	0,26±0,06	2,12±0,43*
Індекс авідності anti-HSV IgG, %	251	83,7	76,00±1,12	51,11±1,01*

У групі вагітних з неуточненою герпетичною інфекцією IgM до вірусу простого герпесу не були виявлені. Рівень антитіл класу G практично не відрізнявся від рівня IgG у хворих на герпетичну інфекцію – (2,11±0,58) проти (2,12±0,02) МО/мл. При цьому обидва значення були статично значущими порівняно з контрольною групою ($p<0,05$). Низький і негативний індекс авідності антитіл класу G до вірусу простого герпесу діагностований у 42 вагітних. При цьому поєднане виявлення у крові anti-toxo IgG avid. (-) + anti-HSV IgG avid. (-) спостерігалось тільки у 5 вагітних.

У 3 вагітних з не уточненою цитомегаловірусною інфекцією встановили високий антитілогенез: anti-CMV IgM – (1,80±0,81) проти (0,22±0,06) од. опт.

щільності ($p<0,05$), що супроводжувалось субфебрилітетом і загрозою переривання вагітності.

Антитіла класу G при первинному дослідженні не були виявлені в жодній з вказаних 3 пацієнток і з'явилися лише на 10-у добу з моменту захворювання. При цьому їх рівень статистично не відрізнявся від рівня anti-CMV IgM у жінок з не уточненою цитомегаловірусною інфекцією – (1,80±0,81) проти (1,90±0,12) од. опт. щільності ($p>0,05$, табл. 3). Поєднане виявлення у крові anti-toxo IgG avid. (-) + anti-CMV IgG avid. (-) було тільки у 5 вагітних.

У 2 пацієнток під час вагітності встановили субфебрилітет і шийну лімфаденопатію. При дослідженні крові методом ІФА у них були виявлені антитіла до раннього капсидного антигену EBV без статистично

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

ІФА-діагностика цитомегаловірусної інфекції у вагітних з асоційованою токсоплазмозною інвазією (n=300)

Показник	Кількість пацієнтів		Норма (M±m)	Рівень антитіл у вагітних (M±m)
	абс. число	%		
Anti-CMV IgM, од. опт. щільності	3	1,0	0,22±0,06	1,80±0,81*
Anti-CMV IgG, МО/мл	300	100,0	0,22±0,06	1,90±0,12*
Індекс авідності anti-CMV IgG, %	276	92,0	55,62±2,14	82,20±4,25

значущої сероконверсії рівня антитілогенезу IgG – 0,645-0,745 проти (0,23±0,09) од. екстинкції. При цьому рівень IgM до нуклеарного антигену зростає у 4,5 разу порівняно з нормою (табл. 4). ПЛР-діагнос-

тика слини виявила EBV у 2 хворих в незначній кількості. Аналітична чутливість тест-системи для кількісного визначення EBV в матеріалі складає 409 копій ДНК вірусу на 1 мл.

Таблиця 4

ІФА-діагностика EBV-інфекції у вагітних з асоційованою токсоплазмозною інвазією (n=300)

Показник	Кількість пацієнтів		Норма (M±m)	Рівень антитіл у вагітних (M±m)
	абс. число	%		
Anti-EBV IgA до раннього капсидного антигену, од. екстинкції	2	0,7	0,23±0,09	0,645-0,745
Anti-EBV IgM до EBNA, од. опт. щільності	2	0,7	0,34±0,14	1,44-1,54
Anti-EBV IgG до EBNA, МО/мл	110	36,7	0,32±0,07	2,43±0,48*

Рівень anti-EBV IgG до EBNA у жінок без маніфестації інфекційного мононуклеозу зростає у середньому в 7 разів – (2,43±0,48) проти (0,32±0,07) МО/мл (p<0,05) і мало відрізнявся від показника у перехворілих осіб (термін появи anti-EBV IgG – 14-а доба після ознак маніфестації захворювання). При повторному дослідженні крові через 14 днів наростання anti-EBV IgG до EBNA не відзначено.

EBV був виявлений у слині 12 вагітних (кількість вірусу коливалася від 1 до 5 Іг на 10⁵ клітин).

Токсоплазмозна інвазія, що асоціюється з HSV, CMV і EBV, найчастіше супроводжувалася запальними змінами в плаценті (18,0 %), розвитком кальцинатів і кіст у плаценті (14,0 %), багато- або маловоддям (15,0 %). Рідше спостерігався розвиток вентрикуломегалії у плоду (3,0 %).

Високий антитілогенез у крові anti-toxo IgG (середній показник склав 604 МО/мл проти (21,76±8,92) МО/мл на тлі високого антитілогенезу anti-CMV IgG + anti-HSV IgG) частіше супроводжувався загрозою переривання вагітності (у 1/3 вагітних). З 76 жінок, які мали у крові знижений і негативний індекс авідності IgG до CMV і HSV, у жодної пацієнтки не були виявлені anti-toxo IgA, anti-toxo IgM, anti-CMV IgM, anti-HSV IgM.

У крові 10 (3,3 %) жінок після пологів зберігався низький індекс авідності anti-CMV IgG та anti-HSV IgG. Усі ці жінки не мали ніяких клінічних ознак

маніфестації герпетичної і цитомегаловірусної інфекції.

При цьому в крові новонароджених антитіла класу А і М до HSV, anti-CMV IgM, anti-EBV до раннього капсидного антигену не були виявлені. ПЛР крові з виявленням *T. gondii* і CMV дала негативний результат. При дослідженні пуповинної крові середній рівень антитіл класу G до токсоплазм склав (330,2±25,4) проти (33,2±3,0) МО/мл в контролі пуповинної крові (p<0,05).

Упродовж 1-го року життя дитини наявність материнських anti-toxo IgG у крові новонароджених від жінок, які мали асоційовану безсимптомну токсоплазмозну інвазію (практично в усіх спостережуваних), не дозволяє із статистичною достовірністю визначити рівень критичного антитілогенезу IgG до супутніх CMV, HSV та EBV. У цьому випадку для оцінки інфікованості новонародженого велику надію покладають на ПЛР-діагностику біологічних рідин. Проте в наших спостереженнях генетичний матеріал *T. gondii*, CMV, HSV і EBV за допомогою ПЛР крові не був виявлений у жодному випадку.

Висновки

1. Сероконверсія антитіл класу G до *T. gondii* в поєднанні з високим рівнем anti-CMV IgG, anti-HSV IgG, anti-EBV IgG у 1/3 жінок підвищують ризик невиношування вагітності.

2. 10 % вагітних з виявленими на фоні токсоплазмозної інвазії гострофазовими антитілами до

CMV, HSV, EBV і навіть у разі позитивної ПЛР крові мали мізерну клінічну симптоматику, незважаючи на лабораторні показники, що не виключають інфікування під час теперішньої вагітності.

3. Показники низької авідності anti-CMV IgG, anti-HSV IgG у 3,3 % вагітних можуть зберігатися упродовж усієї вагітності і навіть після пологів.

4. У дітей, народжених від матерів, інфікованих токсоплазмами, CMV, HSV, EBV, неможливо визначити істинний рівень anti-toxo IgG через одночасну наявність материнських IgG до відповідних збудників. Це не дає можливості адекватно прогнозувати вплив вказаних патогенів на розвиток новонародженого.

Література

1. First Colombian multicentric newborn screening for congenital toxoplasmosis / [J.E. Gomez-Marin, A. de-la-Torre et al.] // *Plos. Negl. Trop. Dis.* – 2011. – N 5. – P. 52-56.
2. Hill D.E. Toxoplasma gondii prevalence in farm animals in the United States / D.E. Hill, J.P. Dubey // *Int. J. Parasitol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 63-68.
3. Gao X.J. Toxoplasma gondii infection in pregnant women in China / X.J. Gao, Z.J. Zhao // *Parasitology.* – 2012. – Vol. 139, N 2. – P. 139-147.
4. Львова И.И. Эффективность управления риском TORCH-инфекций у новорожденных детей в Пермском крае / И.И. Львова, И.Б. Яковлев, М.Ю. Новиков // *Детские инфекции.* – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 18-21.
5. Diagnosis of congenital infection / A.S. Martinez, L.A. Martinez, P.M. Teatino, J. Rodriguez- Grander // *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* – 2011. – Vol. 5. – P. 15-20.
6. Karczewski G. Diagnostic problems with congenital toxoplasmosis / G. Karczewski, E. Golab // *Przegl. Epidemiol.* – 2011. – N 3 (65). – P. 451-454.
7. Инфекционная перинатальная патология: разработка стратегии диагностики и клинико-лабораторного мониторинга / [Т.И. Долгих, С.В. Баринов, Е.Г. Проданчук и др.] // *Медицинский алфавит. Современная лаборатория.* – 2011. – № 1. – С. 17-20.
8. Кориюкина И.П. Синдром внезапной смерти в структуре младенческой смертности Пермского края / И.П. Кориюкина, Л.В. Софронова, Л.П. Санакоева // *Пермский мед. журн.* – 2011. – Т. XXVIII, № 6. – С. 137-141.
9. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза / И.С. Марков. – К.: АртЕк, 2002. – 192 с.
10. Рациональная лабораторная диагностика герпес-перинатальных инфекций – основа клинической эффективности / Т.И. Долгих, С.В. Баринов, Т.В. Кодцына, Е.М. Овчинникова // *Медицинский алфавит.* – 2012. – Т. 1, № 2. – С. 12-14.
11. Laboratory testing for cytomegalovirus among pregnant women in the United States: a retrospective study using administrative claims data / J. Leung, M.G. Cannon, S.D. Gross, S.R. Bialek // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12, N 1. – P. 334.
12. Васильев В.В. Токсоплазмоз / В.В. Васильев, И.С. Васильева // *Избранные вопросы терапии инфекционных больных: Руководство для врачей* / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2005. – С. 581-596.
13. Васильев В.В. Прогноз нарушений репродуктивной функции у женщин, больных хроническим токсоплазмозом / В.В. Васильев, М.Н. Кутарева // *Сибирский мед. журн.* – 2008. – № 7. – С. 59-61.
14. Инфекционные болезни: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Покровского, М.Н. Мельника, П.К. Коровицкого и др. – М.: Медицина, 1996. – 528 с.
15. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3 т. – К.: Здоров'я, 2000. – Т. 2. – С. 532-535.
16. Лобзин Ю.В. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю.В. Лобзин, В.В. Васильев // *Журнал инфектологии.* – 2010. – № 2. – С. 14-24.
17. Глей А.І. Цитомегаловірусна інфекція / А.І. Глей // *Therapia.* – 2007. – № 4. – С. 27-28.
18. Бенюк В.О. Периконцепційна профілактика і лікування герпесвірусної інфекції у вагітних з метаболічним синдромом / В.О. Бенюк, О.А. Диндар, П.О. Лихолай // *Здоровье женщины.* – 2012. – № 9 (75). – С. 44-49.
19. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна-Барр-инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус / А.П. Кудин // *Мед. новости.* – 2006. – № 7. – С. 14-22.
20. Human peripheral blood and bone marrow Epstein-Barr virus-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets / [M. Guerreiro, I. K. Na, A. Letsch et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 40, N 6. – P. 1566-1576.
21. Климова Р.Р. Влияние вирусных инфекций на цитокиновый профиль у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом и иммунокорректирующая терапия интерфероном альфа-2b человека / Р.Р. Климова, В.В. Малиновская // *Вопросы вирусологии.* – 2013. – № 1. – С. 18-23.
22. Руководство и атлас по инфекционным и паразитарным болезням человека / Под ред. Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – СПб: Феникс, 2008. – 932 с.
23. Смирнова А.И. Роль цитомегаловирусов в акушерской практике и неонатологии / А.И. Смирнова, Е.В. Россихина, Н.С. Дюпина // *Вятский мед. вестник.* – 2010. – № 4. – С. 41-47.
24. TORCH-інфекції в акушерстві та неонатології / За ред. Т.К. Знамянської. – К., 2008. – 200 с.
25. Epidemiological and clinico-immunological monitoring of toxoplasmosis in the Omsk Region / T.I. Dolgikh, N.S. Zaparii, T.V. Kadtsyna, A.V. Kalitin // *Med. Parazitol. (Mosk).* – 2008. – № 1. – P. 19-22.
26. European multicenter study of the LIAISON automated diagnostic system for determination of Toxoplasma gondii – specific immunoglobulin G (IgG) and IgM and the IgG avidity index / [E. Petersen, M.Y. Borobio, E. Guy et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 4. – P. 1570-1574.

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF TOXOPLASMOSIS, ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRAL, HERPETIC AND EPSTEIN-BARR-VIRAL INFECTION, FOR PREGNANT

I.V. Lipkovska, V.S. Kopcha

SUMMARY. On the basis of study 300 pregnant with the latent form of toxoplasmosis, that associated with herpetic, cytomegaloviral and EBV-infection, the row

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

of important circumstances is set. In particular high antibodygenesis anti-toxo IgG and proof seroconversion of IgG to T. gondii in combination with high antibodygenesis anti-CMV IgG, anti-HSV IgG, anti-EBV IgG for 1/3 women promote the risk of unmaturing of pregnancy.

10 % pregnant with educed on a background toxoplasmosis by IgM to CMV, HSV, EBV and even in the case of positive PCR of blood had wretched clinical symptoms, without regard to laboratory indexes which do not eliminate infecting in the moment of present pregnancy.

Indexes of subzero avidity of anti-CMV IgG, anti-HSV IgG in 3,3 % pregnant can be kept during all pregnancy and even after births.

For children, born from mothers, infected toxoplasmes, CMV, HSV, EBV, it is impossible to define the veritable level of anti-toxo IgG due to the presence of simultaneous antibodygenesis of maternal IgG to the corresponding causative agents. It does not give to possibility adequately to forecast influence of the indicated pathogens on development new-born.

Key words: toxoplasmosis, cytomegaloviral infection, herpetic infection, Epstein-Barr-viral infection, pregnancy.

Отримано 17.12.2013 р.

© Грижак І.Г., 2014
УДК 616-071+616.993.192.1

І.Г. Грижак

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Івано-Франківський національний медичний університет

Обстежено 20 пацієнтів у IV стадії ВІЛ-інфекції із клінічними проявами менінгіту або менінгоенцефаліту на наявність протитоксоплазмозового IgG в лікворі і сироватці крові в тест-системі ІФА «DIA-Toxo-IgG» (Україна) і розроблено алгоритм діагностики токсоплазмозного енцефаліту. Встановлено, що присутність антитіл до токсоплазм у лікворі і одночасно в крові є достатнім підтвердженням токсоплазмозної природи ураження ЦНС, а відсутність їх у лікворі за наявності у крові – заперечує діагноз церебрального токсоплазмозу.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, церебральний токсоплазмоз, лабораторна діагностика.

Токсоплазмоз – це опортуністичне паразитарне захворювання, що викликається *Toxoplasma gondii*. Збудник проявляє здатність інвазувати будь-які органи і тканини організму: центральну нервову систему (ЦНС), очі, міокард, легені, печінку, селезінку, лімфа-

тичні вузли, кишечник, нирки, надниркові залози, щитоподібну залозу, репродуктивні органи, плід тощо [1, 2]. Тяжкі СНІД-індикаторні форми захворювання притаманні хворим з рівнем CD4+Т-лімфоцитів < 100 в 1 мкл крові [2, 3].

У клінічному протоколі для Європейського регіону (куди входять країни Західної і Східної Європи, в т.ч. Україна, Росія, а також інші держави СНД) дано алгоритм діагностики церебрального токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих осіб, який ґрунтується на таких критеріях:

клінічні симптоми, що дозволяють запідозрити токсоплазмоз: порушення свідомості, лихоманка, судоми, біль голови, вогнищеві неврологічні симптоми (загальмованість, парези і паралічі черепних нервів, рухові розлади, порушення координації рухів, випадіння полів зору, афазія);

зазначена симптоматика має тенденцію до прогресування;

за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявлені множинні кільцеподібні вогнища;

якщо КТ і МРТ недоступні, проводять серологічні тести на антитіла до *T. gondii* (визначають тільки IgG);

при підозрі на токсоплазмоз оцінюють ефективність пробного лікування;

біопсія головного мозку повинна розглядатися тільки в тому разі, якщо 2-хтижневий курс лікування не дав позитивних результатів;

діагноз підтверджується гістологічним дослідженням тканин головного мозку, які отримані при біопсії [4].

Вищеописана діагностика доволі неоднозначна і складна в клінічній практиці. Симптоматика уражень ЦНС не є специфічною і може спостерігатися не тільки при токсоплазмозі, але й криптококозі, туберкульозі чи герпесвірусних ураженнях мозку. Томографічно у речовині головного мозку не завжди виявляють характерні кільцеподібні накопичення контрасту, а при туберкуломах головного мозку можливі кільцеподібні утворення. Практика визначення IgG проти *T. gondii* в сироватці крові виявляє інфікованість токсоплазмами, яка притаманна 30-70 % населення України, тому не може бути надійним діагностичним критерієм. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів токсоплазмоз мозку здебільшого розвивається як реактивація хронічної інфекції, тому тест авідності антитіл, який при цьому сягає високих значень, не має діагностичного значення. На тлі вираженого імунodefіциту синтез IgM ослаблений, тому він не з'являється в сироватці крові при загостренні хронічного токсоплазмозу, а подекуди й при гострому інфікуванні [5, 6]. Багато клініцистів покладаються на полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР) для визначення ДНК *T. gondii* в крові і в лікворі, однак їх можна виявити тільки у 30-50 % хворих із активним токсоплазмозом [3, 7, 8].

У тих випадках, коли достовірних підтверджень або заперечень токсоплазмозної етіології не отримано, клініцисти застосовують пробне лікування протитоксоплазмозними препаратами упродовж двох тижнів. Якщо ефект від лікування отримано, то діагноз підтверджується, а коли ефект відсутній – заперечується. Головним недоліком терапії *ex juvantibus* є те, що вона є лікуванням навмання й не раз супроводжується втратою дорогоцінного часу. Як впливає з протоколу, після невдалої пробної терапії рекомендовано біопсію головного мозку, однак, ця процедура навряд чи оправдана, зважаючи на її складність. Отже, на сьогодні проблема покращення діагностики токсоплазмозного енцефаліту залишається відкритою і актуальною.

Мета роботи: вивчити інформативність присутності анти-*T. gondii* класу IgG в лікворі і в крові для диференційної діагностики церебрального токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих осіб.

Пацієнти і методи

Обстежено 20 пацієнтів у IV стадії ВІЛ-інфекції, віком 31-44 роки, із клінічними проявами менінгіту або менінгоенцефаліту, які перебували на лікуванні у стаціонарному відділенні центру профілактики і боротьби зі СНІДом Івано-Франківської області. Кожному пацієнту проводилися загально-клінічні обстеження, дослідження крові на антитіла класів IgM, IgG до TORCH-інфекцій (цитомегаловірусна, герпетична, токсоплазмозна інфекції); проводилась діагностична люмбальна пункція, загальний аналіз ліквору, бактеріоскопія на мікобактерії туберкульозу (МБТ) і криптококи, посів ліквору на мікрофлору і криптококи, визначення IgG проти токсоплазм; ПЛР на визначення ДНК герпесвірусів, мікобактерії туберкульозу, токсоплазм у лікворі, КТ або МРТ головного мозку. Всі серологічні дослідження проводилися в тест-системах імуноферментного аналізу (ІФА) виробництва ПрАТ НВК «ДіапрофМед» (Україна).

Результати досліджень та їх обговорення

Обстежено 20 осіб у IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції (14 чоловіків і 6 жінок) із явищами менінгіту та менінгоенцефаліту на предмет підтвердження чи виключення токсоплазмозної етіології захворювання. У підсумку комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворим встановлено такі діагнози: прогресуюча поліфокальна лейкоенцефалопатія – 1, гнійний менінгіт – 7, туберкульозний менінгіт – 1, криптококовий менінгіт – 1, криптококовий менінгіт у поєднанні з гнійним менінгітом – 1, герпесвірусний (I типу) енцефаліт – 2, вогнищевий церебральний токсоплазмоз – у 10. Причому вогнищевий токсоплазмозний енцефаліт був монопатологією тільки у 3 пацієнтів, а в інших 7 поєднувався з патологією ЦНС, яка була спричинена іншими етіологічними чинниками: криптококовим менінгітом – 2, абсцесом головного мозку – 1, гнійним менінгітом – 2, прогресуючою поліфокальною лейкоенцефалопатією – 1, Епштейна-Барр-вірусним енцефалітом та криптококовим менінгітом – 1. В останньої пацієнтки токсоплазмозний енцефаліт виявився серонегативним (в крові специфічні IgG та IgM були відсутні).

Як видно з представлених у таблиці 1 даних, в результаті дослідження крові на предмет наявності протитоксоплазмозних IgG їх виявлено у 12 пацієнтів в концентраціях 58-176 МО/мл, у середньому (121,75±7,68) МО/мл, IgM в жодного не було. У цій

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

групі серопозитивних пацієнтів тільки в 4 (30,77 %) підтверджено токсоплазмоз мозку характерною томографічною картиною вогнищ у головному мозку, а присутністю антитіл в лікворі у 9 (69,23 %). Заперечено діагноз токсоплазмозу мозку у 4 (30,77 %) серопозитивних осіб завдяки відсутності антитіл у лікворі. Отже, спираючись на наявність антитіл до токсоплазм тільки в сироватці крові, можна гіпердіагностувати токсоплазмоз мозку у 4 (30,77 %) пацієнтів із зазначених 13 серопозитивних пацієнтів, а томографічні дослідження призводять до гіподіагностики, залишаючи поза увагою 5 (55,56 %) осіб із токсоплазмозом мозку, що супроводяться «нехарактерними» змінами у речовині головного мозку. Навпаки, дослідження ліквору на присутність протитоксоплазмозових IgG в лікворі володіло 100 % доказовістю стосовно підтвердження і заперечення

токсоплазмозу мозку у серопозитивних на токсоплазмоз осіб.

Оскільки присутність протитоксоплазмозових антитіл у лікворі достовірно підтверджує токсоплазмозну природу енцефаліту, проаналізовано феномен появи специфічного IgG в лікворі. Так, у 9 пацієнтів, які мали серологічні та клініко-інструментальні підстави до діагнозу церебрального токсоплазмозу, були присутні специфічні IgG в лікворі в різних концентраціях. З даних, які представлені в таблиці 1, видно, що рівні протитоксоплазмозових IgG у їхньому лікворі були в межах 15-165 МО/мл (в середньому – $(92,44 \pm 8,15)$ МО/мл, що порівняно із рівнем у крові $(121,75 \pm 7,68)$ МО/мл становило 0,75 частку ($t=2,617$, $p<0,05$). Причому у всіх пацієнтів, в яких були присутні антитіла в лікворі, були вони і в крові. Це говорить про неможливість ізолюваної появи антитіл в лікворі за відсутності їх у крові.

Таблиця 1

Результати порівняльного тестування сироватки крові і ліквору ВІЛ-інфікованих пацієнтів з підозрою на токсоплазмозний енцефаліт в тест-системі «DIA-Toxo-IgG»

№ хворого	Проба (I і II*)	Результати ІФА сироватки крові					Результати ІФА ліквору				Підтвердження Т***
		МО/мл	розведення				МО/мл	розведення			
			1/50	1/100	1/200	1/400		1/10	1/20	1/40	
			ОЩ/cut off**					ОЩ/cut off			
1	I	160	16,2	15,8	14,3	11,3	102	12,7	11,0	10,6	Так
2	I	155	15,7	13,1	12,1	11,4	160	19,6	14,7	16,1	Так
3	I	175	17,6	15,3	13,2	9,6	165	17,6	17,9	16,7	Так
	II						132	15,3	14,9	13,5	
4	I	167	16,8	16,8	16,0	15,7	116	14,3	12,0	11,9	Так
5	I	176	17,5	16,9	15,9	14,8	148	16,9	16,7	15,0	Так
6	I	58	6,3	3,1	1,4	0,3	0				
7	I	<20	0,2	0,05	0,06	0,02	0	0,1	0,1	0,08	Hi
8	I	<20	0,07	0,05	0,04	0,06	0	0,2	0,1	0,2	Hi
9	I	<20	0,012	0,009	0,008	0,009	0	0,07	0,05	0,05	Hi
10	I	70	12,9	12,2	11,8	10,5	0	0,05	0,04	0,04	Hi
11	I	>100					51	13,2	11,8	10,3	Так
	II	>100					127	14,8	14,2	12,9	
12	I	<20					0	0,04	0,03	0,04	Hi
13	I	154	15,5	15,1	13,1	11,2	0	2,0	0,8	0,2	Hi
14	I	<20					0	0,05	0,05	0,05	Hi
15	I	<20					0	0,06	0,07	0,06	Hi
16	I	<20					0	0,1	0,5		Так
17	I	<20					0	0,05	0,05	0,04	Hi
18	I	85	8,1	7,6	6,9	5,9	15	2,6	1,3	0,5	Так
19	I	88	8,4	8,2	7,7	7,2	43	5,1	3,8	2,2	Так
20	I	73	7,2	7,0	6,4	5,8	32	4,3	2,7	1,5	Так

Примітки: * – інтервал між взяттям I і II проби – 12-14 днів.

** – співвідношення оптичної щільності зразка до максимального негативного значення контролю (ОЩ/cut off) більше 1,0 говорить про позитивний результат, а менше 1,0 - негативний.

***-Т – підтвердження діагнозу токсоплазмозу.

Проте в діагностиці серонегативного токсоплазмозу дослідження ліквору і крові на наявність антитіл не може бути інформативним. В цьому разі визначальними є томографічні дослідження і ефект від пробної протитоксоплазмозової терапії. Так, у пацієнтки № 16 (табл. 1) виявлено на КТ характерні кільцеподібні накопичення контрастної речовини в головному мозку з перифокальною запальною інфільтрацією, що дало підстави діагностувати ймовірний гострий серонегативний токсоплазмозний енцефаліт. Результат ПЛР на ДНК токсоплазм у неї – негативний. Після двотижневого курсу протитоксоплазмозної терапії на контрольній КТ виявлено виражену позитивну динаміку, яка підтвердила встановлений діагноз.

Додатковим діагностичним дослідженням є ПЛР на визначення ДНК токсоплазм у лікворі. Серед 10 обстежених пацієнтів із підтвердженим токсоплазмозом тільки у 2 (20,0 %) хворих була присутньою ДНК токсоплазм у лікворі. Низька діагностична цінність даного дослідження пов'язана з внутрішньоклітинним розташуванням паразита. Відносно невелика кількість ДНК, що з'являється в міжклітинному просторі, ймовірно руйнується ферментом ДНК-азою. Проникненню ДНК токсоплазм у ліквор сприяє масивність і множинність токсоплазмозних вогнищ та близькість їх розташування до лікворопровідних шляхів.

Звертає на себе увагу той факт, що в 4 осіб (№ 1, 4, 5, 11), в лікворі яких також були присутні специфічні IgG, діагноз токсоплазмозу не був своєчасно виставлений. У них були взяті до уваги тільки дані КТ головного мозку, де не було характерних вогнищевих змін з кільцеподібним накопиченням контрасту, а результатам серологічного дослідження ліквору не надано значення. Троє з цих пацієнтів померли, так і не отримавши протитоксоплазмозової терапії, а ще в одній хворій через 1 місяць після виписки розвинувся токсоплазмозний множинний хоріоретиніт зі значним зниженням зору. У зв'язку з цим слід анамнестично визнати, що у зазначених чотирьох пацієнтів мав місце токсоплазмоз мозку як недіагностована коморбідна патологія, поряд із гнійним менінгітом – у 2 (№ 4, 5), гнійним менінгоенцефалітом – у 1-ї пацієнтки (№ 11) та прогресуючою багатовогнищевою лейкоенцефалопатією в 1 хворого (№ 1, табл. 1).

В одного пацієнта (№ 13, табл. 1) виявлено в крові специфічний IgG в титрі 154 МО/мл, а в лікворі – слідові його рівні (ОЩ/cut off = 2 у розведенні ліквору 1/10). Дане значення сприймається як негативне, однак таке, що не дорівнює нулю. Діагноз токсоплазмозу мозку у пацієнта не було підтверджено, однак з анамнезу відомо, що він переніс токсоплазмоз мозку два роки тому.

У двох хворих визначення антитіл у лікворі було повторно проведене через 12-14 днів (табл. 1). Один пацієнт (№ 3) після проведеної протитоксоплазмозової терапії демонстрував зниження рівня IgG у лікворі з 165 до 132 МО/мл. В іншій пацієнтки (№ 11), яка не отримувала протитоксоплазмозового лікування, виявлено наростання титру антитіл з 51 до 127 МО/мл. Така динаміка антитіл співпадала з клінічним перебігом менінгоенцефаліту на тлі лікування токсоплазмозу і без нього, що мало додаткове діагностичне значення.

Висновки

1. Виявлення протитоксоплазмозових антитіл класу IgG в крові ВІЛ-інфікованих хворих із менінгоенцефалітом не є достовірним критерієм діагностики церебрального токсоплазмозу.
2. Виявлення антитіл до токсоплазм у лікворі і одночасно в крові є абсолютно інформативним підтвердженням токсоплазмозної природи ураження ЦНС.
3. Відсутність антитіл у лікворі за наявності їх у крові категорично заперечує діагноз церебрального токсоплазмозу.
4. Відсутність протитоксоплазмозового IgG в лікворі і крові за наявності характерної КТ чи МРТ картини вогнищ головного мозку дає підстави діагностувати ймовірний серонегативний токсоплазмозний енцефаліт з наступним проведенням пробної терапії.
5. Визначення динаміки рівнів специфічного IgG в лікворі дає можливість оцінювати перебіг захворювання та може бути додатковим критерієм диференційної діагностики церебрального токсоплазмозу.

Література

1. Ковалева Н.М. Токсоплазмоз как оппортунистическая инфекция / Н.М. Ковалева // Сучасні інфекції. – 2000. – № 1. – С. 44-50.
2. ВИЧ-інфекция: клиника, диагностика и лечение / [В.В. Покровский, Т.Н. Ермак, В.В. Беляева и др.]. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 212 с.
3. Запорожан В.М. ВИЧ-инфекция и СПИД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряев [2-е изд., перероб. и доп.] – К.: Здоров'я, 2004 р. – 636 с.
4. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе: клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ / ред. I. Eramova, S. Matic, M. Munz. – Копенгаген, Европейское региональное бюро ВОЗ, 2007. – С. 76-77.
5. Токсоплазмоз: клиника, диагностика, лечение: Метод. рекомендации / М.С. Тищенко, Л.Н. Станкевич, М.Ю. Сребряков, В.А. Беляева // Новости медицины и фармации. – 2002. – № 5-6 (109-110). – С. 38-40.
6. Крамарев С.О. Лабораторна діагностика токсоплазмозу у вагітних і дітей / С.О. Крамарев, Л.В. Пипа // Лабораторна діагностика. – 2003. – № 1. – С. 21-25.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

7. Церебральный токсоплазмоз // Лечение ВИЧ-инфекции, 2005 г. / под ред. К. Хоффмана, Ю.К. Рокстро, Б.С. Кампса. – 2005. [Електронний ресурс]. Режим доступу до кн. : <http://www.HIVMedicine.com>.

8. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни: в 3 т. / Ж.И. Возианова. – К.: Здоров'я, 2002. – Т. 3. – С. 285-315.

LABORATORY DIAGNOSTICS OF CEREBRAL TOXOPLASMOSIS

I.H. Hryzhak

SUMMARY. 20 patients with stage IV of HIV-infection with clinical signs of meningitis or meningoencephalitis for the presence of anti-

toxoplasmic IgG in cerebrospinal fluid and serum were examined in ELISA test system "DIA-Toxo-IgG" (Ukraine), and the algorithm diagnosis of toxoplasmosis encephalitis was suggested. The presence of antibodies IgG to Toxoplasma in cerebrospinal fluid and at same time in the blood confirmed toxoplasmosis lesion of CNS, and the absence of this antibodies in the cerebrospinal fluid and the presence ones in the blood denies the diagnosis of cerebral toxoplasmosis.

Key words: HIV-infection, cerebral toxoplasmosis, laboratory diagnostics.

Отримано 8.10.2013 р.

© Колектив авторів, 2014

УДК 616.993.192.1-022-02:616.839]-07-08

Т.І. Алексанян, А.М. Задорожний, О.М. Зінчук, О.О. Зубач, А.Я. Орфін, Ю.А. Чудіна

ТОКСОПЛАЗМОЗ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ ОСІБ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня

Наведено два випадки церебрального токсоплазмозу в імунокомпетентних осіб. Клінічно захворювання проявилось тяжкою формою енцефалопатії. Діагноз був встановлений на підставі клініко-лабораторних даних та типової картини МРТ.

Ключові слова: церебральний токсоплазмоз, енцефаліт, імунітет, кліндаміцин, опортуністичні інфекції.

В останні десятиріччя опортуністичні інфекції є серйозною медико-соціальною проблемою внаслідок їх поширення та суттєвого впливу на здоров'я людей [1-4]. У зв'язку з широким розповсюдженням ВІЛ-інфекції значення опортуністичних інфекцій, зокрема токсоплазмозу, зростає. Незважаючи на удосконалення специфічної лабораторної діагностики та лікування, захворюваність на токсоплазмоз не має тенденції до зниження [5]. У зв'язку з екологічними чинниками, соціальним неблагополуччям, міграцією населення, появою великої кількості бродячих тварин ця проблема стала ще актуальнішою. Токсоплазмозній інвазії належить важлива роль у патології людини з огляду на широке поширення хронічних форм

хвороби, що може бути причиною тяжкої патології різних органів, зокрема центральної нервової системи, та призводити до інвалідизації осіб молодого віку [6]. Встановлено, що в інфікованих токсоплазмами осіб працездатного віку втрати робочого часу упродовж року в 1,5-2 рази вищі, ніж в осіб, вільних від токсоплазм. Інвалідність при токсоплазмозі пов'язана, переважно, з патологією нервової системи та органу зору [7].

Зараження людини відбувається аліментарним шляхом у разі проникнення ооцист або тканинних цист із немитими овочами і фруктами, сирими або напівсирими м'ясними продуктами, рідше через шкіру – при розбиранні туш або в лабораторних умовах під час роботи з інфікованим матеріалом [8, 9]. Описані випадки захворювань, пов'язаних із трансплантацією органів і тканин [10].

За даними літератури, у світі токсоплазмозом інфіковано не менше 500 млн осіб, що дорівнює загальній кількості інфікованих вірусом гепатиту В [11]. Відповідно до епідеміологічних даних, показник частоти зараження токсоплазмами складає у Європі 20-85 %, у США – 12-41 %, в інших країнах коливається

у межах 18-65 % [12]. Згідно даних російських дослідників, у різних регіонах Росії інфіковано від 4 до 90 % населення. У країнах СНД інфіковано, у середньому, 30 % населення. Проте відсутня інформація про співвідношення інфарантних та маніфестних форм токсоплазмозу [13].

Токсоплазмоз головного мозку на сьогодні є серйозною проблемою охорони здоров'я не лише в Україні, але й в цілому світі. Це пов'язано насамперед зі зростанням кількості ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Відповідно до офіційних даних, у 2012 р. в Україні налічувалось більш як 120 тисяч ВІЛ-інфікованих. При цьому, за інформацією ВООЗ, реальна кількість ВІЛ-інфікованих в Україні становить близько 400 тисяч осіб.

Згідно усталених поглядів, органічні ураження ЦНС токсоплазмозної природи – це практично завжди реактивація інфарантної інвазії *Toxoplasma gondii* на тлі глибокого імунodefіцитного стану, зумовленого вагомою Т-хелперною недостатністю. Такі глибокі розлади клітинного імунітету в останні десятиріччя найчастіше виявляються на тлі ВІЛ-інфекції, а тому ураження ЦНС токсоплазмозної природи виявляється перш за все у ВІЛ-інфікованих. Причому, якщо такі поширені опортуністичні інфекції, як туберкульоз, простий та оперізувальний герпес, кандидоз ротової порожнини, починають прогресувати при помірному зниженні CD4 (300–500 клітин/мкл), то прогресивний перебіг токсоплазмозу з органічними ураженнями виникає при значно глибшій клітинній недостатності – CD4<100 клітин/мкл [14]. В останні роки почастішали повідомлення про розвиток токсоплазмозу ЦНС у пацієнтів без вагомої Т-хелперної недостатності, у яких не виявлено ВІЛ-інфекції. Має місце знижена настороженість лікарів щодо діагностики токсоплазмозу головного мозку у даної категорії хворих. Так, за 2008-2011 рр. у Херсонській області виявлено 4 випадки церебрального токсоплазмозу в імунокompetентних осіб [15]. За останні 10 років у Мінську по смертно діагностовано три випадки токсоплазмозного менингоенцефаліту в пацієнтів, у яких не виявлено ВІЛ-інфекції і суттєвої Т-хелперної недостатності [16]. Індійські вчені описують 15 таких хворих за 10 років, але варто відзначити, що токсоплазмоз головного мозку в них розвинувся на тлі тяжких порушень метаболізму внаслідок недостатнього харчування [17]. В імунокompetентних пацієнтів церебральний токсоплазмоз перебігає незвично, часто у вигляді дифузного енцефаліту, який при КТ і МРТ дослідженнях проявляється неспецифічними ознаками набряку головного мозку та ділянками інфарктів [18]. Описані випадки підозри на туберкульозний менингоен-

цефаліт у імунокompetентних пацієнтів, у яких не відмічалось клінічної відповіді на протитуберкульозне лікування. У подальшому токсоплазмозний менингоенцефаліт у них був доведений позитивними серологічними тестами на токсоплазмоз, висновками магнітно-резонансної томографії головного мозку і терапевтичною відповіддю на бісептол. А тому токсоплазмоз слід розглядати як варіант можливого діагнозу в хворих із підозрою на туберкульозний менингоенцефаліт, які не відповідають на специфічну протитуберкульозну терапію [19].

Клінічно церебральний токсоплазмоз проявляється бідною вогнищевою неврологічною симптоматикою, яка залежить від локалізації вогнищ у головному мозку. Можливий біль голови, запаморочення, порушення зору, слабкість та втрата м'язової сили в руках і ногах. Досить часто спостерігається судомний синдром, який часто трактується як прояви епілепсії.

У діагностиці токсоплазмозу головного мозку найпоказовішими є серологічні методи, в яких виявляють антитіла класу IgM та IgG до *Toxoplasma gondii*. Інформативними на сьогодні є методи нейровізуалізації за допомогою КТ та МРТ із використанням контрастування, під час яких виявляють типові кільцеподібні тіні, які свідчать про утворення паразитарних кіст.

Пацієнти і методи

Проаналізовано дані двох пацієнтів із церебральним токсоплазмозом, які лікувались стаціонарно в Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні протягом 2012 року. Наведено динаміку стану пацієнтів до та після лікування, висвітлено результати загальноклінічних та специфічних обстежень пацієнтів.

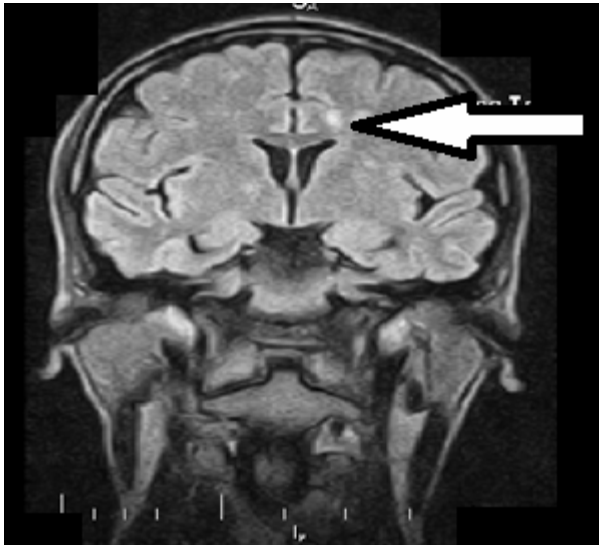
Результати досліджень та їх обговорення

Наводимо клініко-лабораторні та інструментальні дані хворих на церебральний токсоплазмоз без лабораторних ознак Т-хелперної недостатності.

Пацієнтка К., 32 роки, 27.11.2012 р. госпіталізована зі скаргами на загальну слабкість, легке збудження, безсоння, інтенсивний біль голови, затерпання пальців рук, зниження гостроти зору. Захворіла гостро, за місяць до поступлення, коли з'явилися підвищення температури тіла до 38 °С, біль голови, багаторазове блювання. Під час проведення МРТ головного мозку виявлено більше 20 гіперінтенсивних вогнищ, розташованих переважно супратенторіально і перивентрикулярно в білій речовині, у мозолистому тілі, місцями зливного характеру, деякі з них із кистоподібними елементами – найбільше з них розміром 28×22 мм (мал. 1). Аналогічне за інтенсив-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ністю сигналу вогнище візуалізувалося в правій півкулі мозочка, розміром 14×13 мм. Після доведеного контрастування описані вогнища нагромаджували контрастну речовину і відзначалися як кільцеподібні утвори. Висновок: за даними МРТ у першу чергу слід думати про паразитарне ураження головного мозку. Результати лабораторних досліджень: антитіл до ВІЛ методом ІФА не виявлено, антитіла до токсоплазм класу IgG – 290,5 МО/мл, антитіл класу IgM не виявлено, CD4+ 740 клітин/мкл. Загальноклінічні та біохімічні аналізи крові без особливостей. Хворій призначено кліндаміцин 2,4 г/добу доведено, азитроміцин 1,2 г/добу протягом 1 місяця. На тлі лікування відзначалось швидке покращення стану пацієнтки, неврологічна симптоматика регресувала повністю на 14-й день. Хвора виписана додому через місяць від початку терапії в задовільному стані. На контрольному МРТ-обстеженні (через три місяці) відзначалася позитивна динаміка: візуалізувалися множинні гіперінтенсивні вогнища субкортикально та перивентрикулярно білатерально, проте їх розміри і кількість значно зменшилися.



Мал. 1. МРТ-картина головного мозку хворої К. (23.11.2012 р.).

Пацієнт Х., 46 років, госпіталізований 21.06.2012 р. зі скаргами на швидку втомлюваність, зниження пам'яті. Дезорієнтований в просторі та часі. Контакту важкодоступний. На запитання відповідає із запізненням, неправильно. Періодично відмічаються психоемоційне збудження, агресія. З анамнезу життя хворого відомо, що з 4 років мали місце малі епілептичні напади. Після перенесеного

менінгоенцефаліту невідомої етіології у шестирічному віці характер епінападів змінився, вони стали поліморфними, генералізованими, з приводу чого тривало спостерігався та лікувався в епілептологічному центрі. Останній раз був госпіталізований у березні 2012 р. у зв'язку зі змінами поведінки (розсіяність, розгубленість), зниженням пам'яті, підвищеною втомою при відсутності епілептичних нападів. Пацієнту проведено МРТ головного мозку з доведеним контрастуванням. Виявлено картину дисемінованого вогнищового ураження головного мозку у вигляді кільцеподібних тіней з найбільшою виразністю у лобних ділянках.

За результатами лабораторних досліджень: антитіл до ВІЛ методом ІФА не виявлено, антитіла до токсоплазми класу IgG 20,83 МО/мл, антитіла класу IgM 13,63 МО/мл; ліквор прозорий, безколірний, білок 0,66 г/л, цитоз 35×10^6 /л за рахунок лімфоцитів; CD4+ 660 клітин/мкл. Біохімічні показники крові без особливостей. Хворому призначено кліндаміцин 2,4 г/добу доведено, азитроміцин 1,2 г/добу протягом 1 місяця. Стан хворого покращився вже на другий тиждень лікування, пацієнт став адекватнішим, орієнтованим в просторі та часі, критичним до свого стану. Виписаний для продовження амбулаторного лікування.

Висновки

1. Наведені випадки церебрального токсоплазмозу в пацієнтів без ознак Т-хелперної недостатності свідчать про актуальність цієї інвазії з ураженням ЦНС не лише у ВІЛ-інфікованих, що необхідно враховувати при проведенні діагностичного пошуку.
2. Настороженість практичних лікарів щодо церебрального токсоплазмозу у імунокомпетентних осіб – запорука вчасної діагностики та сприятливого прогнозу для життя пацієнтів.
3. Особливості імунопатогенезу церебрального токсоплазмозу потребують подальшого вивчення.

Література

1. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни: в 3 т. / Ж.И. Возианова. – К.: Здоровье, 2002. – Т. 3. – С. 285-316.
2. Бодня К.І. Проблеми «паразитарного забруднення» в Україні / К.І. Бодня // Поеднані інфекційні та паразитарні хвороби: матеріали Конгресу до 122-річчя від народж. акад. Л.В. Громашевського (8-9 жовтня 2009 р., Чернівці). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2009. – С. 18-19.
3. Малый В.П. СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии / В.П. Малый, И.С. Кратенко. – Харьков: Фолио, 2007. – 287 с.
4. Lafferty K.D. Can the common brain parasite *Toxoplasma gondii*, influence human culture? / K.D. Lafferty // Proc. R. Soc. B. – 2006. – Vol. 273. – P. 2749-2755.

5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2003. – 604 с.
6. Липковська І.В. Клініко-патогенетичні аспекти токсоплазмозу / І.В. Липковська // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 4. – С. 61-65.
7. Липковська І.В. Трактуювання діагнозу «Токсоплазмоз» і обґрунтування системного підходу до лікування хворих / І.В. Липковська // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 3. – С. 56-59.
8. Казанцев А.П. Токсоплазмоз / А.П. Казанцев. – Л.: Медицина, 1990. – 170 с.
9. Клиника, диагностика и лечение токсоплазмоза: метод. реком. / [В.Н. Никифоров, В.В. Мороз и др.] – Л.: Медицина, 1981. – 27 с.
10. Меркулова Г.П. Хронический рассеянный энцефаломиелит токсоплазмозной этиологии: дис. ... канд. мед. наук / Г.П. Меркулова. – Х., 1974. – 196 с.
11. Шпак Н.И. Токсоплазмоз глаза / Н.И. Шпак. – М.: Медицина, 1978. – 176 с.
12. Некоторые клинико-неврологические проявления хронического приобретенного токсоплазмоза / Е.И. Бодня, В.Г. Марченко, Л.А. Кадырова, И.Б. Нестеренко // Укр. вісн. психоневрології. – 2002. – № 1. – С. 27.
13. Иммуномодуляция токсоплазмином в лечении хронического токсоплазмоза / Ю.В. Лобзин, Н.А. Калинина, В.В. Васильев, К.А. Сысоев // Мед. иммунология. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 299-304.
14. Jung A.C. Diagnosing HIV-Related Disease / A.C. Jung, D.S. Paauw // J. Gen. Intern. Med. – 1998. – Vol. 13. – P. 131-136.
15. Набатова А.Г. Церебральный токсоплазмоз у молодой женщины без ВИЧ-инфекции или иного иммунодефицита / А.Г. Набатова, С.М. Панкратов, М.С. Набатов // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 10. – С. 64-65.
16. Недзведь М.К. Морфологическая диагностика церебрального токсоплазмоза у иммунокомпетентных лиц / М.К. Недзведь, Л.Н. Грищенко // Мед. журн.: науч.-практ. рецензируемый журнал. – 2009. – № 2. – С. 81-84.
17. Pradhan S. Toxoplasma meningoencephalitis in HIV-seronegative patients: clinical patterns, imaging features and treatment outcome / S. Pradhan, R. Yadav, V.N. Mishra // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2007. – Vol. 101, N 1. – P. 25-33.
18. Diffuse toxoplasmic encephalitis in a non-immunosuppressed patient / [J. Lescop, L. Brinquin, H. Schill et al.] // J. Radiol. – 1995. – Vol. 76, N 1. – P. 21-24.
19. Toxoplasmic meningoencephalitis in an immunocompetent host / [R.M. Kaushik, S.K. Mahajan, A. Sharma et al.] // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2005. – Vol. 99, N 11. – P. 874-878.

CEREBRAL TOXOPLASMOSIS IN IMMUNOCOMPETENT PERSONS

T.I. Aleksanyan, A.M. Zadorozhny, O.M. Zinchuk, O.O. Zubach, A.Ya. Orfin, Yu.A. Chudina

SUMMARY. We analyzed the medical records of two patients with cerebral toxoplasmosis. The abovementioned cases of cerebral toxoplasmosis in immunocompetent patients show the relevance of this invasion not only in HIV-infected persons. This needs to be considered during the diagnostic search.

Key words: cerebral toxoplasmosis, encephalitis, immunity, clindamycin, opportunistic infections.

Отримано 26.12.2013 р.

© Колектив авторів, 2014
УДК 616.98:579.842.14-08

О.В. Усачова, Т.М. Пахольчук, Є.А. Сіліна, Т.Б. Матвеева, В.В. Печугіна, А.В. Чаяло, О.В. Шульга

СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ У ДІТЕЙ

Запорізький державний медичний університет, Запорізька обласна клінічна інфекційна лікарня

На базі динамічного клініко-лабораторного спостереження за 49 дітьми різних вікових груп, хворих на сальмонельоз, показана ефективність пробіотичного препарату на основі *B. subtilis*.

Ключові слова: сальмонельоз, діти, лікування, *B. subtilis*.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної світової медицини [1-8]. У загальносвітовому масштабі кишкові інфекції різної етіології займають друге місце в структурі захворюваності після захворювань серцево-судинної системи. За даними ВООЗ, у світі протягом останніх

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

10 років щорічно реєструється біля 1,5 млрд випадків діареї. Ці захворювання займають третє місце за частотою причин смертності в групі дітей віком до 5 років. Щорічно від ГКІ у світі помирає до 1 млн дітей [3, 4, 6, 8, 9].

Рівень захворюваності на ГКІ дітей різних вікових груп в Україні і Запорізькій області зокрема в 2,5-3 рази вищий, ніж дорослих [3, 9-11]. В останні роки в Запорізькій області серед інвазивних діарей переважає сальмонельоз. Сальмонельоз належить до тяжких інвазивних діарей з вираженим і тривалим інтоксикаційним й діарейним синдромами. Особливістю перебігу сальмонельозу є часте формування реконвалесцентного бактеріоносійства [2, 5, 10, 12], в основі якого лежать швидке набуття та поширення між різними штамами сальмонел резистентності до антибактерійних препаратів. Причинами цього є декілька факторів, серед яких і широке використання антибіотиків у тваринництві в якості харчових добавок, й необґрунтоване призначення антибіотиків для лікування як ГКІ, так й інших інфекційних захворювань у дітей. Слід зауважити, що імунна відповідь є потужним захисним фактором, який обмежує розвиток ГКІ, але сальмонели в ході еволюції набули властивостей не лише уникати дії імунної системи, але й використовувати її для проникнення до різних органів людини. Ця особливість сальмонел полягає в тому, що вони використовують поглинальні здатності макрофагів Пейєрових бляшок для того, щоб потрапити до підслизового шару стінки кишечника. Сальмонели після фагоциткування здатні пригнічувати процеси внутрішньоклітинного перетравлення, спричиняючи незавершений фагоцитоз. Перебуваючи у фагоцитах, вони захищені від впливу інших захисних факторів організму [2, 3, 11, 13].

Перспективним напрямком удосконалення терапії при сальмонельозі є використання препаратів, що містять бактерії роду *Bacillus* (*Bacillus subtilis*). Аеробні споруутворюючі бактерії роду *Bacillus* є одним з важливих компонентів екзогенної мікрофлори. Серед різних представників екзогенної мікрофлори бацили характеризуються рядом переваг: ці бактерії (зокрема *B. anthracis* і *B. cereus*), як правило, є нешкідливими для макроорганізму; серед них є штами, антагоністична активність яких більш виражена і проявляється до ширшого спектру патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів; бацили характеризуються високою ферментативною активністю. Споруутворюючі аеробні бактерії відомі як продуценти антибіотичних речовин. Кількість антибіотиків, які утворюються цими мікроорганізмами,

наближається до 200 [4, 11, 13, 14]. Протимікробна активність аеробних споруутворюючих бактерій роду *Bacillus* може бути також обумовлена літичними ферментами, які вони синтезують. Так, повідомляють про продукцію ензимів, ефективно лізуючих грамнегативні бактерії [3, 12]. Характерною для бацил є висока протеолітична активність [12]. З культуральної рідини *B. subtilis* виділили протеолітичний фермент, що здатен стимулювати регенераційні процеси [12]. Бацили мають суттєвий вплив на імунологічну реактивність макроорганізму [2]. Fiorini [2, 12] встановив, що пероральне введення спор *B. subtilis* підвищує активність секреторних IgA.

Таким чином, підсумовуючи дані про властивості бактерій роду *Bacillus*, можна констатувати, що за деякими показниками (спектр антагоністичної, ферментативної активності, імуномодуючі властивості) аеробні споруутворюючі бактерії значно перевищують усі інші мікроорганізми-пробіотики. Лікувальну дію препаратів, що містять *B. subtilis*, визначають живі бактерії, які мають високу антагоністичну активність щодо патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і сприяють нормалізації якісного й кількісного складу кишкової мікрофлори, а також здатні підсилювати місцеву імунну відповідь.

Метою дослідження була оцінка клініко-лабораторної ефективності еубіотичного препарату, що містить *B. subtilis*, у комплексній терапії сальмонельозу у дітей.

Пацієнти і методи

У дослідженні взяли участь 49 пацієнтів віком від 6 міс. до 7 років, які перебували на лікуванні в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Запоріжжя (головний лікар Шинкаренко В.Л.) з приводу сальмонельозу. Групу хворих від 5 міс. до 2 років склали 29 дітей, 2-4 років – 16, 5-7 років – 4 хворих. Хлопчиків було 26, дівчаток – 23. Більшість дітей поступили на лікування у перші 1-2 доби захворювання (46 пацієнтів). За тяжкістю захворювання переважала середньотяжка форма (47 хворих) і тільки у 2 дітей мав місце тяжкий перебіг. Діагноз сальмонельоз був встановлений на підставі епідеміологічних даних та типових клінічних проявів і підтверджений бактеріологічно. При бактеріологічному дослідженні фекалій домінуючим штамом була *Salmonella blegdam* (25). *S. typhimurium* виділена у 6 пацієнтів, *S. virchow* – у 6, *S. infantis* – у 5, *S. spiralis* – у 2, *Salmonella* групи C-2 – у 5 пацієнтів.

Крім загально-клінічних методів обстеження включало проведення лабораторних та інструментальних досліджень: клінічний і біохімічний аналізи крові (визначення рівня креатиніну, сечовини, білірубину, АлАТ, глюкози,

натрію, калію), загальний аналіз сечі, аналізи калу (копроцитограма, бактеріологічні дослідження калу, протеолітична активність), УЗД органів черевної порожнини.

Усім хворим було призначено дієту, регідраційну (залежно від ступеня зневоднення) та антибактерійну терапію. Добір антибактерійного засобу, методу і об'єму регідрації проводився згідно Протоколу лікування кишкових інфекцій у дітей залежно від тяжкості перебігу хвороби та стану дитини [9].

Всі пацієнти випадковим методом були розподілені на дві групи, репрезентативні за віком, статтю та тяжкістю перебігу захворювання. До комплексної терапії 20 пацієнтів основної групи було включено пробіотичний препарат на основі *B. subtilis*, а 29 хворим, які увійшли до контрольної групи, цей препарат не призначався. Препарат, що містить *B. subtilis*, хворі починали отримувати з 3-го дня лікування після підтвердження діагнозу сальмонельоз. Препарат призначали згідно інструкції: дітям до 1 року життя по 1 дозі на добу в 2 прийоми; віком понад 1 рік – по 1 дозі 2 рази на добу за 30-40 хвилин до прийому їжі. Тривалість терапії становила 5-10 днів.

Ефективність терапії із використанням *B. subtilis* оцінювали за результатами динамічного клініко-лабораторного загальноклінічного обстеження. Крім того, фекалії дітей груп спостереження на 3-ю добу після курсу антибактерійної терапії повторно були обстежені бактеріологічно на наявність сальмонел і титру УПФ.

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

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів первинного клініко-лабораторного обстеження та анамнестичних даних продемонстрував, що діти груп спостереження надходили до стаціонару переважно на 1-2-й день захворювання, мали гострий його початок, переважно середню тяжкість перебігу. Захворювання починалося гостро і розвивалося бурхливо з підвищення температури тіла до 39,2-40 °С – у 38, до 38,2-38,7 °С – в 11 хворих, інтоксикаційного синдрому, діареї та повторної блювоти. Синдром інтоксикації, що переважав у хворих, також характеризувався погіршенням самопочуття, настрою, млявістю, головним болем, відмовою від їжі та пиття, вираженою слабкістю, блідістю шкіри, появою «мармурового» малюнку шкіри, приглушенням серцевих тонів, систолічним шумом на верхівці серця. У 34 дітей тривалість інтоксикації не перевищувала 5 днів. У 15 хворих інтоксикаційний синдром утримувався понад 6 діб.

Диспепсичні прояви мали місце у всіх хворих з першого дня хвороби: біль у животі, гуркотіння, рідкі випорожнення з домішками слизу та зелені. Діарейний синдром помірно був виражений у 31 дитини (5-10 разів за добу), а у 6 – був тяжким (кратність випорожнень сягала більше 10 разів на добу) та тривалим – 7-12 днів у 12 хворих.

Діарея та блювота зумовили зневоднення організму у всіх хворих і у 39 було встановлено I ступінь ексікозу, у 10 – II, що потребувало проведення активної парентеральної регідраційної терапії.

В гострому періоді хвороби у дітей груп спостереження зміни гемограми частіше відповідали проявам гемоконцентрації: збільшення кількості еритроцитів, гемоглобіну. Лейкоцитоз (до $17 \times 10^9/\text{л}$ – у 33 хворих) з нейтрофіліозом із зсувом лейкоформули вліво спостерігався у всіх хворих та супроводжувався прискоренням ШОЕ у 41 пацієнта. За даними біохімічного дослідження крові у 7 пацієнтів в період розпалу захворювання було зареєстровано підвищення активності АлАТ на фоні нормобілірубінемії. При цьому, у 4 пацієнтів АлАТ була підвищена в 1,5 разу, у 3 – в 2 рази. Слід відмітити, що цитолітичний синдром у більшості хворих був короткочасним: реєструвався на висоті інтоксикації і в період реконвалесценції нормалізація рівня АлАТ зареєстрована у всіх пацієнтів.

У перші дні захворювання для копроцитограм усіх хворих були характерні ознаки запального процесу: рідкі випорожнення, багато слизу, неперетравлена клітковина, бактерії (+++), при мікроскопії – лейкоцитів 6-10 у полі зору, еритроцитів – 1-2 у полі зору. В той же час на 5-7-у добу у фекаліях виявлялися зерна крохмалю, перетравлена клітковина, нейтральний жир, які тривало утримувались, а кількість лейкоцитів і еритроцитів при мікроскопії не перевищувала 0-1 у полі зору.

В подальшому було проведено порівняння частоти реєстрації та тяжкості клініко-лабораторних проявів у динаміці сальмонельозу у дітей, які в комплексі терапії отримували препарат з вмістом *B. subtilis*, і таких, яким відповідна додаткова терапія не проводилася.

Як видно з даних таблиці 1, додаткове введення до терапії пробіотичного препарату на основі *B. subtilis* позитивно вплинуло на динаміку, перш за все, диспепсичного синдрому. Так, у дітей основної групи швидше припинялася діарея (на $(3,33 \pm 1,00)$ добу проти $(6,66 \pm 1,55)$ діб відповідно; $p < 0,05$) і у 5 – характер стула нормалізувався до 3-ої доби, а ще у 8 – до 5-ої доби лікування. На 3-й день від початку лікування вже не відзначався біль у животі у 18 хворих і

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

був помірним лише у 2, а на 5-й день на біль у животі не скаржився жоден пацієнт.

Таблиця 1

Динаміка клінічних показників у дітей, хворих на сальмонельоз, залежно від додаткового призначення пробіотику на основі *B. subtilis* у комплексі лікування

Характеристика симптому	Основна група (n=20)	Контрольна група (n=29)	p
Підвищення температури тіла			
Максимальні значення (°C)	39,40±0,21	38,70±0,20	0,49
День максимального підвищення (доба)	2,25±1,30	2,28±1,80	0,52
Тривалість лихоманки (діб)	2,42±0,72	3,50±2,13	0,48
Діарейний синдром			
Максимально разів на добу (n)	6,22±3,10	6,00±2,11	0,92
День максимальної діареї (доба)	2,54±1,24	3,86±1,12	0,52
Тривалість діарейного синдрому (діб)	3,33±1,0*	6,66±1,55	0,03
Біль у животі			
Тривалість больового синдрому (діб)	2,41±1,03	4,70±1,62	0,07
Блювота			
Частота реєстрації (n, %)	2 (5 %)*	10 (100 %)	0,02
Ексікоз			
Ступінь зневоднення	1,5±0,5	2,3±0,8	0,62
Регідраційна терапія			
Проведення інфузійної регідрації (n, %)	8 (40 %)*	18 (62 %)	0,04
Тривалість (діб)	3,18±0,81*	6,35±1,51	0,03
Зміни гемограми			
Тривалість (діб)	4,40±2,21	6,30±3,12	0,86
Зміни копроцитограми			
Тривалість (діб)	6,10±3,12	8,80±4,13	0,92

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

Також на тлі додаткового введення до лікування препарату з вмістом *B. subtilis* у хворих рідше реєструвалася блювота (у 2 з 20, при тому, що в контролі мала місце у всіх; $p < 0,05$).

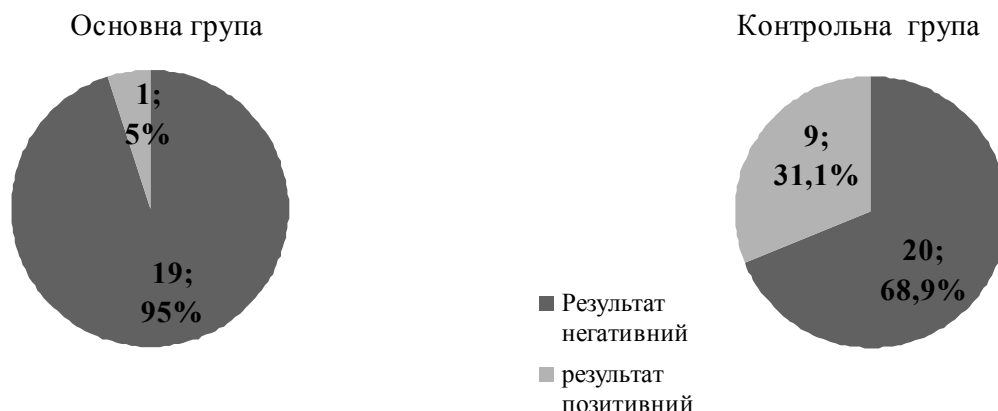
За рахунок меншої виразності та тривалості диспепсичного синдрому у пацієнтів основної групи прояви зневоднення були легшими. Отже, менша їх кількість потребувала проведення парентеральної регідраційної терапії (40 проти 62 % у контролі; $p < 0,05$), і у більшості вже в перші дні лікування нормалізувався водно-електролітний баланс. Це давало змогу раніше (вже після першої-другої доби лікування) припинити внутрішньовенне введення рідини і перейти на більш фізіологічну оральну регідрацію.

Групи порівняння відрізнялися і за результатами контрольних бактеріологічних досліджень фекалій

(мал. 1), які були проведені на 3-тю добу від припинення антибактерійної терапії, – додаткове призначення пробіотичного препарату на основі *B. subtilis* призводило до елімінації сальмонел в 95 % випадків, тоді як у контролі цей показник склав лише 68,9 % ($p < 0,05$).

Все наведене вище відбилося на термінах виписування хворих з відділення, яке проводилося за клініко-лабораторними показниками. Діти основної групи в середньому були виписані на (8,0±2,2) день лікування, тоді як контрольної – на (11,3±2,2), тобто на 3,3 доби пізніше ($p > 0,05$). Важливим є й те, що в жодного пацієнта основної групи призначення препарату на основі *B. subtilis* не супроводжувалося небажаними наслідками.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Результати контрольного бактеріологічного обстеження кала на сальмонели.

Таким чином, аналіз отриманих результатів показав, що завдяки своїм біологічним властивостям пробіотичний препарат з вмістом живих бактерій *B. subtilis* при використанні його в комплексній терапії сальмонельозу у дітей підвищував ефективність лікування як через прискорення клінічного одужання, так і зменшення частоти формування бактеріоносійства.

Література

1. Аналіз стану дитячої інфекційної служби в Україні за 2007 р.: Повідомлення МОЗ України №4.25 – 372 від 24.06.04 р.
2. Голубев А.О. Особенности иммунного статуса у детей с постинфекционным бактериовыделением сальмонелл / А.О. Голубев, Л.Н. Милютин // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 28-32.
3. Гострі кишкові інфекції у дітей: Навчально-методичний посібник для лікарів-інтернів / за ред. Крамарева С.О. – К.: Червона Рута-Турс, 2007. – 132 с.
4. Крамарев С.О. Сучасні погляди на лікування гострих кишкових інфекцій у дітей / С.О. Крамарев // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5. – С. 50-53.
5. Эпидемиологический анализ кишечных инфекций у детей первых 2 лет жизни / [В.Н. Тарасов, О.В. Балашина, С.М. Звездин и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 6. – С.48-49.
6. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition for Pediatric Infection Diseases. Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe / A. Guarino, F. Albano, S. Ashkenazi, D. Gendrel // JPGH. – 2008. – Vol. 46. – P. 81-184.
7. Simultaneous detection of gastrointestinal pathogens with a multiplex Luminex-based molecular assay in stool samples from diarrhoeic patients / [C. Mengelle, J.M. Mansuy, M.F. Prere et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2013. – Apr 29. – doi: 10.
8. Community-acquired infectious diarrhoea in children under 5 years of age in Dakar, Senegal / [J.M. Sire, B. Garin, L. Chartier et al.] // Paediatr. Int. Child Health. – 2013. – Vol. 33, N 3. – P. 139-144.

9. Крамарев С.А. Лечение острых кишечных инфекций у детей / С.А Крамарев // Здоровье ребёнка. – 2013. – № 3. – С. 26-29.

10. Незгода І.І. Гострі кишкові інфекції – актуальна проблема сьогодення / І.І. Незгода, О.В. Бондарюк // Здоров'я України. – 2007. – № 13-14. – С. 58.

11. Чернишова Л.І. Гострі кишкові інфекції у дітей: навчальний посібник / Л.І. Чернишова, Д.В. Самарін, С.О. Крамарів. – К.: Червона Рута-Турс, 2007. – 164 с.

12. Пробиотик Субалин – принципіально новий підхід к лечению бактериальных и вирусных инфекций / [И.Б. Сорокулова, С.Л. Рыбалко, А.А. Руденко и др.] – К., 2013. – 36 с.

13. Use of marination for controlling *Salmonella enterica* and *Listeria monocytogenes* in raw beef / J. Rhoades, C. Kargiotou, E. Katsanidis, K.P. Koutsoumanis // Food Microbiol. – 2013. – Vol. 36, N 2. – P. 248-253.

14. Antimicrobial resistance and virulence profiles of salmonella isolated from butcher shops in minas gerais, Brazil / [M.V. Cossi, R.C. Burin, D.A. Lopes et al.] // J. Food Prot. – 2013. – Vol. 76, N 9. – P. 1633-1637.

MODERN FEATURES OF PATHOGENIC THERAPY SALMONELLOSIS IN CHILDREN

O.V. Usachova, T.M. Pakholchuk, Ye.A. Silina, T.B. Matveyeva, V.V. Pechuhina, A.V. Chayalo, O.V. Shulha

SUMMARY. The article shows the effectiveness of probiotic with *B.Subtilis* based on a dynamic clinical and laboratory observations in 49 patients with salmonellosis children of different age groups.

Key words: salmonella, children, treatment, *B. subtilis*.

Отримано 24.12.2013 р.

Т.О. Чумаченко, А.П. Подаваленко, Т.І. Тонкошкур, Л.В. Шевченко, Н.В. Качур

ЦИРКУЛЯЦІЯ NEISSERIA MENINGITIDIS У СХІДНИХ ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ

Харківський національний медичний університет, Харківська медична академія післядипломної освіти,
Головне управління Держсанепідслужби у Харківській області,
Головне управління Держсанепідслужби у Луганській області

У східних областях України за період 2002-2012 рр. захворюваність на менінгококову інфекцію коливалась в межах від 0,7 до 3,9 на 100 тис. населення, у більшості випадків причиною захворюваності стали штами *N. meningitidis* серогрупи В. 2012 рік став роком низького рівня ендемічності менінгококової інфекції. У Харківській області показники захворюваності на менінгококову інфекцію вищі, ніж у Луганській області, що обумовлено більш інтенсивною циркуляцією *N. meningitidis* серогрупи А у цій області. Очевидна необхідність покращення мікробіологічного моніторингу за *N. meningitidis* для виявлення найбільш значущих етіологічних агентів менінгококової інфекції на певній території.

Ключові слова: менінгококова інфекція, захворюваність, носійство, серогрупи *N. meningitidis*.

У світі щорічно реєструється більше 300 тис. випадків менінгококової інфекції, причому 30 тис. з них закінчуються летально. В період епідемії менінгококової інфекції ці показники значно зростають [1].

У середньому до 10 % населення є носіями *Neisseria meningitidis* [2], а в осередках виявляють до 26 % носіїв [3]. Залежно від щільності та тривалості спілкування людей, умов перебування та характеристики територій цей показник може коливатися в широких межах від 0 до 40 %. У незначної частини інфікованих осіб носійство переходить у маніфестну форму. Це залежить від захисних сил макроорганізму та від вірулентності збудника. Масові захворювання серед дітей починають реєструватися при досягненні рівня бактеріоносійства до 20 % і більше. У розпалі епідемії менінгококової інфекції число здорових носіїв у 10-20 разів перевищує число хворих на маніфестні форми інфекції [4].

Важливим параметром вивчення епідемічного процесу менінгококової інфекції є визначення серогрупи *N. meningitidis*. У XX сторіччі великі епідемії, що охоплювали одночасно багато країн світу, були обумовлені серогрупою А, а локальні епідемічні підйоми в

одній країні – серогрупами В і С [5]. В Європі більшість випадків інвазивної менінгококової інфекції були спричинені серогрупами В і С [6-8]. Так, у Білорусі менінгококи серогрупи В були основним етіологічним агентом у розвитку генералізованих форм, менш значущими – менінгококи серогруп А і С [9]. В інших країнах світу основним етіологічним фактором розвитку маніфестних форм були переважно менінгококи серогрупи А та серогруп В і С, хоча високовірулентні штами, як вважають автори, можуть зустрічатися також серед інших серогруп, зокрема Y, X, W-135 та ін. [10-12]. Встановлено також незалежність частоти виникнення клінічних форм інфекції від етіологічного фактора, але був виявлений зв'язок між віковими групами та певними серогрупами *N. meningitidis* [13]. Таким чином, вищезазначені серогрупи *N. meningitidis* можуть бути причиною як ендемічних випадків менінгококової інфекції, так і епідемічних підйомів, при цьому їх поширеність може коливатися залежно від часу та географічного положення.

Зважаючи на вищезазначене та враховуючи актуальність менінгококової інфекції в сучасних умовах, метою роботи стало вивчення циркуляції *N. meningitidis* серед населення східних областей України, які відрізняються за медико-екологічною характеристикою.

Матеріали і методи

Дослідження проведено в Луганській і Харківській областях. 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.

Для виконання роботи були використані звітні матеріали Головних управлінь Держсанепідслужби Луганської та Харківської областей: ф. № 2 «Звіт про окремі інфекції та паразитарні захворювання» та ф. № 40-Здоров «Звіт про роботу санітарно-епідеміологічної (дезінфекційної, протичумної) станції» за 2002-2012 рр.

Отримані дані були статистично оброблені [14] з використанням програми Excel.

Результати досліджень та їх обговорення

За 2002-2012 рр. захворюваність на менингокову інфекцію у Харківській області коливалася в межах 0,9-3,9 на 100 тис. населення, у Луганській області – 0,7-2,0 на 100 тис. населення, а в Україні – 0,84-2,1 на 100 тис. населення. В останні роки спостерігалось зниження захворюваності на всіх територіях спостереження. Так, у 2012 р. показник захворюваності на менингокову інфекцію у Харківській області становив 0,99 (у 2011 р. – 1,67) на 100 тис. населення, у Луганській області – 0,79 (у 2011 р. – 1,21), а в Україні – 0,84 (у 2011 р. – 1,23) на 100 тис. населення.

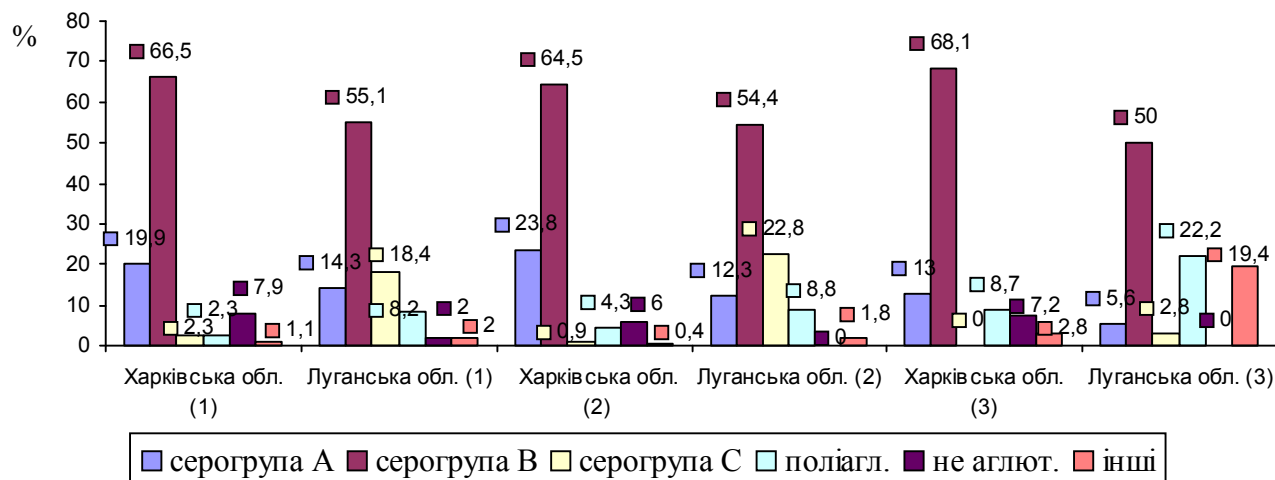
За період дослідження у Харківській області було виявлено 1755 носіїв *N. meningitidis*, показник носійства коливався в межах від 2,6 (2011 р.) до 14,4 (2002 р.) на 100 тис. населення, у Луганській області було виявлено 690 носіїв *N. meningitidis*, показник носійства коливався в межах від 0,7 (2005 р.) до 5,2 (2007 р.) на 100 тис. населення.

Отже, згідно з розробленим ВООЗ визначенням ендемічності менингокової інфекції [7], у 2012 р. захворюваність на цю інфекцію в областях дослідження та загалом в Україні відповідала низькому рівню ендемічності (2,0 та менше на 100 тис. населення).

Слід зазначити, що максимальні показники захворюваності на менингокову інфекцію та носійства *N. meningitidis* майже у 2-3 рази були вищі у Харківській області, ніж у Луганській області.

Для характеристики етіологічної структури циркулюючих збудників за серогрупами за період з 2002 по 2012 рр. були вивчені серогрупи *N. meningitidis*, виділені від хворих з різним клінічним перебігом, носіїв та осіб, обстежених з профілактичною метою та за епідемічними показаннями.

Лабораторне підтвердження випадків менингокової інфекції у Харківській та Луганській областях за 2002-2012 рр. в середньому становило 69,8 та 66,1 % відповідно. При визначенні серогрупового пейзажу клінічних менингокових штамів встановлено, що в областях дослідження переважали менингококи серогрупи В при всіх клінічних формах, частка яких становила в середньому 53,2-66,4 %. У хворих на генералізовану форму менингокової інфекції (менингококцемія, менингіти) менингококи серогрупи А частіше виділялися від хворих, виявлених у Харківській області, порівняно з Луганською областю (19,9 і 23,8 % проти 14,3 та 12,3 % відповідно). Менингококи серогрупи С, виділені від хворих з менингококцемією та від хворих з менингітами, частіше виявлялися у Луганській області, ніж у Харківській (18,4 та 22,8 % проти 2,3 і 0,9 % відповідно). Крім цього, у Харківській області частіше виділялись менингококи, які не аглютинуються, що пов'язано з недосконалістю лабораторної діагностики. У Луганській області від хворих на менингокову інфекцію частіше виділялись штами інших серогруп *N. meningitidis*, зокрема серогруп 29E та W135, причому найбільша частка штамів цих серогруп виділялась від хворих на назофарингіти (мал. 1).

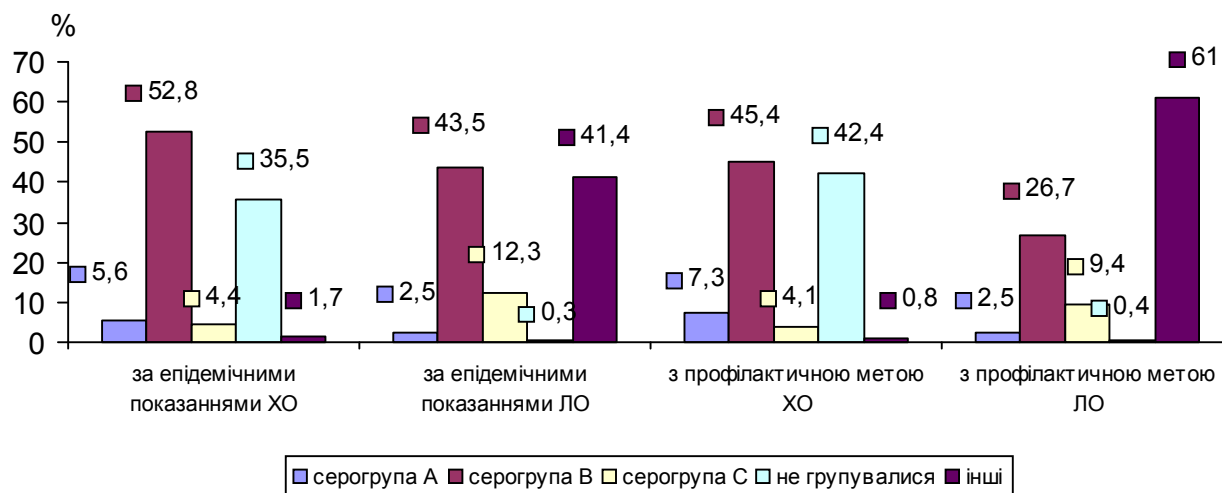


Мал. 1. Серогруповий пейзаж штамів *N. meningitidis*, виділених від хворих з різними клінічними формами менингокової інфекції за 2002-2012 рр. (менингококцемія – 1, менингіт – 2, назофарингіт – 3).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При обстеженні осіб з профілактичною метою і за епідемічними показаннями в областях дослідження виділяли менінгококи серогруп А, В та С, з перевагою серогрупи В (мал. 2). Але в Луганській області порівняно з Харківською у обстежених частота виділення менінгококів серогрупи С була вищою (12,3 і 9,4 % проти 4,4 та 4,1 % відповідно), а серогрупи А – нижчою (2,5 і 2,5 % проти 5,6 та 7,3 % відповідно). У

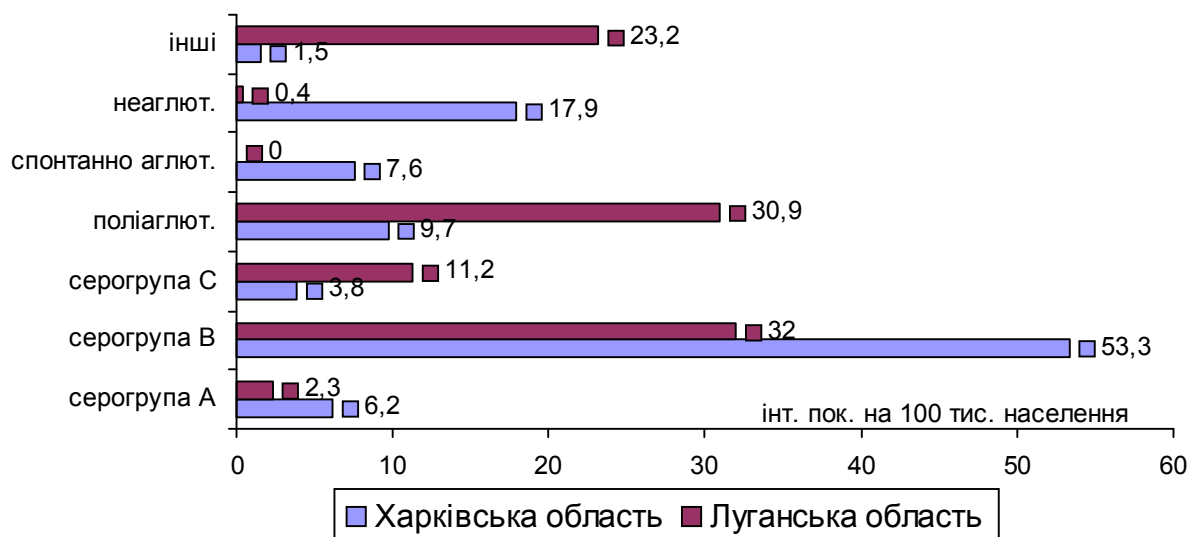
Луганській області від обстежених частіше виділяли штами інших серогруп *N. meningitidis*, зокрема серогруп Х, Y, 29Е та W135. Через відсутність певних діагностиків у Харківській області значна доля менінгококів (35,5-42,4 %) при обстеженні осіб з профілактичною метою та за епідемічними показаннями, не групувалася.



Мал. 2. Структура штамів *N. meningitidis*, виділених від осіб, обстежених у Харківській області (ХО) та у Луганській області (ЛО) з профілактичною метою та за епідемічними показаннями за 2002-2012 рр.

У носіїв *N. meningitidis*, виявлених у Харківській та Луганській областях, висівали менінгококи серогрупи А, В та С, але найчастіше виділялись менінгококи серогрупи В (52,3 і 32,0 % відповідно), причому у Харківській області їх частка була у 1,7 разу

більшою, ніж у Луганській області. Менінгококи серогрупи А у 2,7 разу частіше виділяли у носіїв Харківської області (6,2 і 2,3 % відповідно), а менінгококи серогрупи С у 2,9 разу частіше висівали у носіїв у Луганській області (11,2 і 3,8 % відповідно) (мал. 3).



Мал. 3. Структура штамів *N. meningitidis*, виділених від носіїв у Харківській та Луганській областях за 2002-2012 рр.

Представлені матеріали не дають можливості провести порівняльний аналіз циркуляції інших серогруп *N. meningitidis* в областях дослідження через відсутність цих даних у Харківській області. Так, неаглютинабельних менінгококів, виділених від носіїв, у Харківській області було 17,9 %, а в Луганській області – 0,4 %, що пов'язано з різними рівнями забезпечення лабораторій областей діагностичними препаратами.

Отже, у східному регіоні України, зокрема Харківській та Луганській областях, від хворих на різні клінічні форми менінгокової інфекції, носіїв, осіб, обстежених з профілактичною метою та за епідемічними показаннями, виділяли менінгококи серогруп А, В і С, але найбільша частка приходилася на менінгококи серогрупи В, що свідчить про активну циркуляцію штамів цієї серогрупи *N. meningitidis* як серед хворих на генералізовані форми, так і серед здорового населення.

Можна припустити, що більш активна циркуляція менінгококів серогрупи А у Харківській області стала причиною вищого рівня захворюваності на менінгокову інфекцію в цій області. Луганську область в сучасних умовах можна вважати територією ризику щодо менінгокової інфекції через формування частки сприйнятливого населення до серогрупи А *N. meningitidis*. При створенні сприятливих медико-соціальних умов для поширення менінгококів серогрупи А серед населення цієї області, що межує з Харківською областю, можливий епідемічний підйом захворюваності.

Висновки

1. В останні роки (2009-2012 рр.) захворюваність на менінгокову інфекцію у Харківській, Луганській областях та загалом в Україні відповідає низькому рівню ендемічності (до 2,0 на 100 тис. населення), але у Харківській області показники захворюваності на цю інфекцію були вищими, ніж у Луганській області та загалом в Україні.

2. Лабораторне підтвердження діагнозу менінгокової інфекції у Луганській та Харківській областях становило 66,1-69,8 %, в етіологічній структурі захворювань з різним клінічним перебігом переважали менінгококи серогрупи В, частка яких в середньому склала 53,2-66,4 %.

3. У Харківській області за 2002-2012 рр. максимальні показники захворюваності на менінгокову інфекцію та носійства *N. meningitidis* майже у 2-3 рази перевищували аналогічні показники у Луганській області.

4. Серед хворих на менінгокову інфекцію, носіїв *N. meningitidis* та осіб, обстежених з профілактичною

метою і за епідемічними показаннями, як у Харківській, так і в Луганській областях виявлена циркуляція *N. meningitidis* серогруп А, В та С, з домінуванням штамів серогрупи В.

5. Незначна циркуляція менінгококів серогрупи А, особливо у Луганській області, сприяє формуванню низького рівня імунного прошарку серед населення до цієї серогрупи. Це може ускладнити епідемічну ситуацію при активізації циркуляції епідемічно небезпечного штаму *N. meningitidis* серогрупи А на території дослідження.

6. З метою підвищення ефективності епідеміологічного нагляду за менінгоковою інфекцією необхідно покращити етіологічну розшифровку *N. meningitidis* за серогрупами, особливо у Харківській області. Вирішення цієї проблеми дозволить більш досконало вивчити популяцію менінгококів, що обумовлюють епідемічну ситуацію на території.

7. Можна стверджувати, що перевищення показників захворюваності на менінгокову інфекцію у Харківській області, порівняно з Луганською, обумовлено більш інтенсивною циркуляцією високовірулентних менінгококів серогрупи А.

Література

1. Брико Н.И. Менингококковая инфекция (клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Н.И. Брико // Фарматека. – 2011. – № 4. – С. 56-63.
2. Stephens D.S. Conquering the meningococcus / D.S. Stephens // FEMS Microbiol. Rev. – 2007. – Vol. 31. – P. 3-14.
3. Менингококковое носительство в очагах менингококковой инфекции / [Т.А. Тагаченкова, И.С. Королева, К.О. Мионов и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 4. – С. 6-10.
4. Костюкова Н.Н. Менингококковое носительство: загадки и разгадки / Н.Н. Костюкова, В.А. Бехало // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 1. – С. 30-34.
5. Менингококковая инфекция в Российской Федерации [Электронный ресурс] / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, М.А. Королева // Бюллетень. Вакцинация. – 2009. – №3. – Режим доступа к журналу: <http://www.privivka.ru/ru/expert/bulletin/archive/?id=50&tid=345>.
6. Molbak K. Don't forget about meningococcal! / K. Molbak // EpiNorth – 2010. – Vol. 11. – №1. – P. 3-4.
7. Kutsar K. Meningococcal Disease has International Public Health Impact / K. Kutsar // EpiNorth – 2012. – Vol. 13. – № 1. – P. 3-4.
8. Филатова Т.Г. Динамика заболеваемости менингококковой инфекцией в Республике Карелия / Т.Г. Филатова, А.И. Коваленко, М.М. Лери // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 1. – С. 23-28.
9. Клинико-эпидемиологические особенности генерализованных форм менингококковой инфекции на территории Республики Беларусь / С.К. Зенькова, В.М. Семенов, Н.С. Себуг, Р.И. Жук // Инфекційні хвороби: досягнення та проблеми в діагностиці та терапії: Матер. VIII з'їзду інфекціоністів України

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(Вінниця, 6-8 жовтня 2010 р.). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2010. – С. 243-244.

10. Caugant D. Lessons from meningococcal carriage studies / D. Caugant, G. Tzanakaki, P. Kris // FEMS Microbiol. Rev. – 2007. – Vol. 31. – P. 52-63.

11. Yazdankhan S.P. Neisseria meningitidis: an overview of the carriage state / S.P. Yazdankhan, D.A. Caugant // J. Med. Microbiol. – 2004. – Vol. 53. – P. 821-832.

12. Генетические субгруппы Neisseria meningitidis серогруппы А, выделенные от больных генерализованными формами менингококковой инфекции на территории Москвы с 1996-2006 гг. / [К.О. Миронов, А.Е. Платонов, И.С. Королева и др.] // Журн. микробиол. – 2008. – № 1. – С. 7-12.

13. Филатова Т.Г. Характеристика генерализованной менингококковой инфекции различных серологических групп / Т.Г. Филатова, М.М. Лери // Матер. III Ежегодного Всеросс. конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28-30 марта 2011 г.). – М., 2011. – С. 376.

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

CIRCULATION NEISSERIA MENINGITIDIS IN EAST REGIONS OF UKRAINE

T.O. Chumachenko, A.P. Podavalenko, T.I. Tonkoshkur, L.V. Shevchenko, N.V. Kachur

SUMMARY. *In the East regions of Ukraine in 2002-2012 incidence rate of meningococcal infection ranged from 0,7 to 3,9 per 100 000 population. The most of cases were caused by serogroup B strains. In 2012 the low endemicity of meningococcal infection was marked. In the Kharkiv region incidence rate of meningococcal infection exceeded incidence rate in Lugansk region. It was caused by more intensive circulation of serogroup A of N. meningitidis in this region. It's necessary to improve microbiological monitoring of N. meningitidis for detection of the most significant etiological agents of meningococcal infection.*

Key words: *meningococcal infection, morbidity, carriage, serogroups of N. meningitidis.*

Отримано 25.07.2013 р.

© Бутов Д.О., 2014

УДК 616.24-002.5-036.17-036.87-085.28:612.017.1:612.112.8

Д.О. Бутов

ВПЛИВ ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ КРОВІ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ РЕЦИДИВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ПРИ СТАНДАРТНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ

Харківський національний медичний університет

Було проведено дослідження фагоцитарної активності крові у 136 хворих на рецидив туберкульозу легень (РТБЛ) та вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) залежно від наявності або відсутності мультирезистентного туберкульозу легень (МРТБЛ). Активність фагоцитозу крові оцінювали за допомогою показників фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу та індексу перетравлення – спектрофотометричним методом. У хворих на туберкульоз легень встановлені порушення активності фагоцитозу крові, а саме зниження вище приведених показників. Після 2 міс. проведеної стандартної протитуберкульозної терапії у цих хворих не забезпечується повноцінне відновлення фагоцитарної актив-

ності крові. Відзначається досить суттєва достовір- на різниця показників фагоцитозу між хворими з мультирезистентним і не МРТБЛ. Більш виражене пригнічення фагоцитарної активності крові спостерігається у хворих на РТБЛ, ніж ВДТБЛ, не залежно від наявності або відсутності мультирезистентності до протитуберкульозних препаратів. Відмічалось виражене зниження активності фагоцитозу при мультирезистентном рецидиві туберкульозу легень, ніж не МРТБЛ.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, рецидив туберкульозу легень, вперше діагностований туберкульоз легень, фагоцитарна активність, фагоцитоз.

Резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антимікобактерійних препаратів залишається однією із актуальних проблем у всьому світі та і в Україні [1]. За даними літератури, поширеність мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) в усьому світі набула некерованого характеру, а деякими країнами навіть розглядається як загроза національній безпеці [2, 3]. В Україні на тлі стабілізації рівня захворюваності на туберкульоз легень відзначається зростання питомої ваги штамів, резистентних до одного або кількох протитуберкульозних препаратів, що є основною причиною зниження ефективності хіміотерапії, збільшення кількості пацієнтів з деструктивними формами, зростання частоти великих залишкових посттуберкульозних змін, розвитку рецидивів захворювання, і є несприятливим епідеміологічним чинником щодо подальшого поширення туберкульозної інфекції [4, 5]. Щороку відсоток виникнення нових випадків туберкульозу з первинною медикаментозною стійкістю збільшується [6].

Відповідно до сучасних уявлень, при туберкульозі фагоцитоз є однією з ключових ланок у захисті організму від МБТ [7]. Фагоцитуючі клітини відіграють одну із провідних ролей в клітинній взаємодії, переробці та представленні антигена при туберкульозній інфекції. Всі різноманітні зміни в стані систем гуморально-клітинної регуляції первинно є реакціями захисту, адаптації чи компенсації, але в той же час перебіг та завершення захворювання багато в чому залежать від синтезу, дії мікробіцидних та цитотоксичних факторів фагоцитів. Численні дослідження останніх років присвячені ролі фагоцитуючих клітин у механізмах МРТБЛ [8, 9]. Однак багато питань, пов'язаних із взаємозв'язком фагоцитозу з мультирезистентним рецидивом туберкульозу та особливостями діяльності фагоцитів при стійкій формі повторного захворювання та вперше діагностованого туберкульозу, так і залишаються відкритими.

Метою роботи було вивчити фагоцитарну активність крові у хворих на мультирезистентний рецидив туберкульозу легень при стандартній хіміотерапії.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 136 осіб, з них: 1-а група – 72 хворих на МРТБ легень, 2-а група – 64 хворих з тих, що не спостерігався МРТБ легень, та 3 група – 30 відносно здорових донорів віком від 20 до 70 років. Перша група була поділена на дві підгрупи: 1А – хворі на рецидив туберкульозу легень (РТБЛ) з мультирезистентністю – 39 осіб, 1Б – на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) з мультирезистентністю –

33 пацієнти. Друга група відповідно була також розділена на підгрупи: 2А – хворі на РТБЛ без мультирезистентності – 13 чоловік, 2Б – на ВДТБЛ без мультирезистентності – 51 пацієнт. У всіх хворих спостерігався інфільтративний туберкульоз легень. В якості стандартної хіміотерапії застосовували препарати першого ряду: ізоніазид (0,3 г), рифампіцин (0,6 г), піразинамід (2,0 г), етамбутол (1,2 г) і/або стрептоміцин (1,0 г) з подальшим зменшенням інтенсивності лікування.

Дослідження показників фагоцитарної активності венозної крові проводилося спектрофотометричним методом з використанням добової культури *Staphylococcus aureus*. Вивчалися такі показники фагоцитарної активності крові: фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ) і індекс перетравлення (ІП) [10, 11]. Забір крові для дослідження проводився зранку (8-9 год ранку) натще, у перші дні госпіталізації хворих та через 2 міс. перебування у стаціонарі.

Результати досліджень обробили з використанням t-критерію Стьюдента [12]. Оцінювали отримані дані з визначенням середнього значення (М) та його стандартного відхилення (m). Різниця вважалася достовірною при значенні t-критерію, яке відповідало 95 %, або $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження у хворих на туберкульоз легень виявлені значні порушення в системі активності фагоцитозу крові у вигляді достовірного зниження ($p < 0,05$) ФІ, ІП і ФЧ, порівняно з відносно здоровими донорами, як до проведення хіміотерапії, так і через 2 міс. ($p > 0,05$), що зображено у таблиці 1. Виняток склав ІП через 2 міс. у 2Б підгрупі, де даний показник був не достовірний порівняно з відносно здоровими донорами. При зіставленні показників фагоцитарної активності крові у підгрупах та групах до проведення лікування хворим на туберкульоз легень ми спостерігали більш достовірне зниження показників ФІ, ІП і ФЧ у хворих на МРТБ та РТБЛ, ніж на не МРТБ та ВДТБЛ ($p < 0,05$, табл. 1). При проведеному дослідженні через 2 міс. на тлі стандартної протитуберкульозної хіміотерапії ми спостерігали пропорційне відновлення наведених вище показників у групах та підгрупах, достовірне ($p < 0,05$) підвищення ФІ, ІП і ФЧ порівняно з показниками при госпіталізації до стаціонару. Але спостерігається достовірна ($p < 0,05$) різниця між групами, де наведені показники відновлювались у 2, 2А, 2Б, ніж 1, 1А, 1Б при урахуванні початкових показників. Це може бути пов'язано з тим, що на той час хворі на МРТБ отримували терапію, яка не включала дані про резистентність МБТ у зв'язку з тим, що ці дані були отримані пізніше з урахуванням методу діагностики

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стійкості мікобактерій. При не МРТБ хворі отримували адекватну терапію при поступленні. Через 2 міс.

лікування ми спостерігали не достовірну різницю ($p > 0,05$) між показниками ФІ, ІП і ФЧ 1Б та 2А підгруп.

Таблиця 1

Показники активності фагоцитозу крові у хворих на туберкульоз легень та відносно здорових донорів ($M \pm m$), у.о.

Групи та підгрупи	Фагоцитарне число		Фагоцитарний індекс		Індекс перетравлення	
	До лікування	Через 2 міс.	До лікування	Через 2 міс.	До лікування	Через 2 міс.
1 (n=72)	2,24± 0,02 [Ⓢ]	2,88± 0,04 ^{*Ⓢ}	11,94± 0,09 [Ⓢ]	18,98± 0,20 [Ⓢ]	10,99± 0,13 [Ⓢ]	21,43± 0,17 [Ⓢ]
1А (n=39)	2,18± 0,02 ^{ⓈⓈⓈ}	2,76± 0,05 ^{*ⓈⓈⓈ}	11,65± 0,11 ^{ⓈⓈⓈ}	18,40± 0,29 ^{*ⓈⓈⓈ}	10,19± 0,11 ^{ⓈⓈⓈ}	20,61± 0,18 ^{*ⓈⓈⓈ}
1Б (n=33)	2,31± 0,03 ^{Ⓢ△}	3,02± 0,07 ^{*Ⓢ△}	12,27± 0,12 ^{Ⓢ△}	19,66± 0,25 ^{*Ⓢ△}	11,92± 0,12 ^{Ⓢ△}	22,40± 0,18 ^{*Ⓢ△}
2 (n=64)	2,44± 0,03 [Ⓢ]	3,30± 0,02 [Ⓢ]	13,11± 0,09 [Ⓢ]	21,33± 0,17 ^{*Ⓢ}	12,70± 0,12 [Ⓢ]	23,55± 0,23 ^{*Ⓢ}
2А (n=13)	2,30± 0,05 ^{ⓈⓈ}	3,10± 0,05 ^{*ⓈⓈ}	12,59± 0,17 ^{ⓈⓈ}	20,37± 0,34 ^{*ⓈⓈ}	11,74± 0,20 ^{ⓈⓈ}	21,78± 0,53 ^{*ⓈⓈ}
2Б (n=51)	2,47± 0,03 ^{Ⓢ▲}	3,34± 0,02 ^{*Ⓢ▲}	13,24± 0,09 ^{Ⓢ▲}	21,58± 0,18 ^{*Ⓢ▲}	12,94± 0,12 ^{Ⓢ▲}	24,00± 0,21 ^{*Ⓢ▲}
3 (n=30)	3,90±0,02		26,51±0,22		24,54±0,21	

Примітки: # - розбіжність достовірна ($p < 0,001$) при зіставленні між 1 і 2 підгрупами, Ⓢ - розбіжність достовірна ($p < 0,01$) при зіставленні з 3 групою, * - розбіжність достовірна ($p < 0,001$) при зіставленні до лікування і через 2 міс. між групою (підгрупою), @ - розбіжність достовірна ($p < 0,05$) при зіставленні між 1А і 2А підгрупами, △ - розбіжність достовірна ($p < 0,001$) при зіставленні між 1Б і 2Б підгрупою, Ⓢ - розбіжність достовірна ($p < 0,01$) при зіставленні між 1А і 1Б підгрупою, Ⓢ - розбіжність достовірна ($p < 0,05$) при зіставленні між 2А і 2Б підгрупою, ▲ - розбіжність достовірна ($p < 0,05$) при зіставленні між 1А і 2Б підгрупою.

Але, незважаючи на високу відновлену фагоцитарну активність крові в обстежених хворих, після 2 міс. хіміотерапії основна маса показників залишалася досить суттєво низькою при порівнянні з відносно здоровими донорами. Це свідчить про недостатню ефективність цієї ланки імунної відповіді на даній стадії проведеного лікування. Тому для оптимального лікування хворих на туберкульоз легень необхідно застосування препаратів, які би посилювали фагоцитарну активність. Воно необхідно при поступленні хворих до стаціонару, що допоможе покращити приведені показники у хворих на МРТБ та РТБЛ до отримання результатів резистентності і призначення адекватної протитуберкульозної терапії.

Висновки

1. При імунологічному обстеженні хворих на туберкульоз легень до проведення стандартної хіміотерапії спостерігалось пригнічення функціональної активності фагоцитозу крові, про що свідчить достовірне зниження ФІ, ФЧ та ІП при порівнянні з відносно здоровими донорами.

2. Стандартна протитуберкульозна терапія впродовж 2 міс. забезпечує деякий позитивний вплив на проаналізовані показники активності фагоцитозу крові, але повністю відновлення приведених показників не відбувалось, оскільки дані ФІ, ФЧ та ІП залишались достовірно нижчими після проведеної терапії, ніж у відносно здорових донорів.

3. Відзначається достовірна різниця показників фагоцитарної активності крові між хворими з мультирезистентним і не мультирезистентним туберкульозом, як до проведення стандартної хіміотерапії, так і через 2 міс. після її застосування.

4. Спостерігалось більш виражене пригнічення фагоцитарної активності крові, як до проведення стандартної терапії, так і після 2 міс. лікування у хворих на рецидив туберкульозу легень, ніж при вперше діагностованому туберкульозі, незалежно від наявності або відсутності мультирезистентності до протитуберкульозних препаратів.

5. Більш виражене зниження активності приведених показників спостерігалось при мультирезис-

тентному рецидиві туберкульозу легень, ніж при не МРТБ.

6. Рекомендовано застосування препаратів, які би покращували дану ланку активації фагоцитозу при госпіталізації хворих на туберкульоз легень до стаціонару, не зважаючи на наявність або відсутність мультирезистентності до протитуберкульозних препаратів.

Література

1. Картографическое моделирование распространенности рифампицинрезистентных штаммов *M. tuberculosis* в различных регионах Кыргызской Республики / [Ж.Т. Исакова и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 7. – С. 33-36.
2. WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. – Geneva: WHO, 2009. – 83 p.
3. WHO. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in The World: report № 4. – Geneva, 2008. – 151 p.
4. Стан та недоліки організації виявлення хворих на хіміорезистентний туберкульоз / [В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2013. – № 2. – С. 15-19.
5. Caminero J.A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding / J.A. Caminero // The Intern. J. Tuberculosis Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, N 4. – P. 382-390.
6. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі не вирішені питання / [В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2012. – № 1. – С. 5-7.
7. Иммунология туберкулеза: современное состояние проблемы / [В.И. Литвинов, Б.В. Никоненко, В.Я. Гергерт и др.] // Вестник РАМН. – 1999. – № 7. – С. 8-11.
8. Функциональная активность фагоцитирующих клеток крови при туберкулезе легких / [В.В. Новицкий, Т.А. Лукьянова, А.К. Стрелис и др.] // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 2006. – № 1. – С. 79-81.
9. Особенности макрофагальной формулы бронхоальвеолярного смыва у больных деструктивным туберкулезом легких / [В.В. Ерохин, Л.Н. Лепеха, О.В. Ловачева и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 12. – С. 17-21.
10. Иммунология: Практикум / [Е.У. Пастер, В.В. Овод и др.]. – К.: Вища школа, 1989. – 304 с.
11. Тица Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов: Пер. с англ. / Под ред. Н.У. Тица. – М.: Медицина, 1986. – 480 с.

12. Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

THE INFLUENCE OF THE PHAGOCYTIC ACTIVITY OF THE BLOOD IN PATIENTS WITH MULTI-DRUG-RESISTANT RECURRENT PULMONARY TUBERCULOSIS WITH STANDARD CHEMOTHERAPY

D.O. Butov

SUMMARY. A study was conducted of the phagocytic activity of blood in 136 patients with recurrent pulmonary tuberculosis (RPTB) and newly diagnosed pulmonary tuberculosis (NDTB) depending on the presence or absence of multi-drug-resistant tuberculosis of the lungs (MDR TB). Phagocytic activity of blood was evaluated using indicators of phagocyte number, phagocytic index and digestion – spectrophotometric method. In patients with pulmonary tuberculosis found a violation of phagocytosis activity of blood, namely the reduction of the above listed factors. After two months spent standard anti-TB therapy in these patients has not provided full recovery of the phagocytic activity of blood. It is noted quite substantial phagocytosis significant difference between patients with multiresistant and no MDR TB. A more pronounced inhibition of the phagocytic activity of blood observed in patients RPTB than NDTB regardless of the presence or absence of multiresistant to anti-TB drugs. There was a marked decrease in the activity of phagocytosis by multiresistant tuberculosis lung relapse than not MDR TB.

Key words: multi-drug-resistant tuberculosis, recurrent pulmonary tuberculosis, newly diagnosed pulmonary tuberculosis, phagocytic activity, phagocytosis.

Отримано 26.09.2013 р.

Л.І. Борисова, С.В. Зайков

АНАЛІЗ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ З ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ЗОНАХ РАДІОЕКОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ В ПЕРІОД 1986-2010 РОКИ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

У перші п'ять років після аварії на ЧАЕС суттєвих відмінностей між більшістю епідеміологічних показників, що характеризують туберкульоз, не було. В другу п'ятирічку з'явилися відмінності майже між всіма показниками (захворюваність на легеневий, бактерійний, деструктивний туберкульоз), крім смертності, в забруднених та незабруднених районах області. В третю п'ятирічку ще зберігаються відмінності у показниках бактерійного, деструктивного туберкульозу, зростає смертність від туберкульозу у забруднених регіонах. У четвертій п'ятирічці достовірно залишається лише різниця у показнику смертності, який більший у забруднених районах області. В п'ятій п'ятирічці достовірної різниці між показниками не виявлено.

Ключові слова: туберкульоз, епідеміологічні показники, аварія на ЧАЕС, радіоекологічне забруднення.

Аварія на Чорнобильській АЕС призвела до значного забруднення навколишнього середовища та погіршення екологічної ситуації в багатьох областях України. У зв'язку з цим ще в кінці 80-х та на початку 90-х років багатьма авторами було спрогнозовано значне погіршення епідситуації з туберкульозу (ТБ) в результаті ендемічної його реактивації на тлі зниження імунної відповіді [1, 2]. Цю думку підтвердили автори робіт [3, 4], за даними яких захворюваність на усі форми ТБ серед дорослого населення зон посиленого радіоекологічного контролю за період з 1986 по 1992 рр. зросла порівняно із захворюваністю серед мешканців відносно «чистих» територій. В районах посиленого радіологічного контролю, окрім зростання захворюваності на ТБ, погіршилася також і його структура. Так, за результатами авторів роботи [5], у зонах радіоекологічного нагляду зросли показники захворюваності на деструктивні форми ТБ і смертності внаслідок його прогресування.

У теперішній час актуальним залишається питання надання фтизіатричної допомоги хворим, які проживають в радіаційно забруднених зонах [6, 7]. Тому метою роботи було оцінити епідеміологічну ситуацію з ТБ у тих районах Вінницької області, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, порівняно з незабрудненими радіонуклідами районами області за останні 25 років.

Матеріали і методи

Аналіз основних показників, які характеризують епідеміологічну ситуацію з ТБ у забруднених радіонуклідами територіях та відносно «чистих» зонах Вінницької області, проведений нами згідно офіційних «Показників протитуберкульозної служби у Вінницькій області за період з 1986 по 2010 рр.» [8]. Період з 1986 по 2010 рр. ми розбили на п'ятирічки (I-V), щоб наочніше продемонструвати отримані дані. Порівняння між забрудненими та чистими районами ми проводили за критерієм Колмогорова-Смірнова, а динаміку процесу досліджували за Віллкосоном.

Результати досліджень та їх обговорення

Згідно з нашими даними, захворюваність на легеневі форми ТБ за останні 25 років достовірно зростала і становила на 2006-2010 рр. по відносно «чистих» та забруднених регіонах $50,9 \pm 2,4$ і $55,4 \pm 2,8$ на 100 тис. населення відповідно проти $31,7 \pm 1,7$ і $36,4 \pm 2,1$ на 100 тис. населення у 1986-1990 рр. Серед мешканців незабруднених територій також в другу п'ятирічку (1991-1995 рр.) було достовірним ($p < 0,01$) зниження легеневого ТБ до $26,1 \pm 1,4$ на 100 тис. населення і подальше зростання цього показника в III ($p < 0,001$) і IV ($p < 0,001$) п'ятирічках до $35,6 \pm 1,9$ та $56,4 \pm 2,1$ на 100 тис. населення відповідно. У жителів радіоактивно забруднених територій в II п'ятирічку зниження показників захворюваності на легеневий ТБ не було, але вона достовірно зростала в III і IV ($p < 0,001$) п'ятирічках до $42,8 \pm 2,4$ і $57,0 \pm 2,5$

на 100 тис. населення відповідно. Найвищі показники захворюваності на легеневий ТБ в обох групах спостерігалися в 2001-2005 рр., які становили $56,4 \pm 2,1$ та $57,0 \pm 2,5$ у відносно «чистих» і забруднених регіонах. При порівнянні показників захворюваності на легеневий ТБ між забрудненими та незабрудненими районами Вінницької області достовірна різниця ($p < 0,025$) між ними також була виявлена лише в II п'ятирічці (1991-1995 рр.) у бік збільшення показників саме на радіоактивно забруднених територіях.

Такий епідеміологічний показник, як бактерійний ТБ, до 1992 р. не обліковувався, тому ми можемо простежити за ним, починаючи лише з II п'ятирічки. При цьому в незабруднених районах достовірних змін його не виявлено. А ось серед мешканців радіоекологічного контролю були виявлені достовірні зміни в III ($p < 0,01$) та V ($p < 0,05$) п'ятирічках – підвищення з $21,1 \pm 1,0$ до $25,0 \pm 1,2$ і з $26,4 \pm 1,3$ до $29,2 \pm 1,3$ на 100 тис. населення відповідно. Найвищі показники бактерійного ТБ спостерігалися у 2005-2010 рр. і становили $24,9 \pm 1,3$ на 100 тис. населення у відносно «чистих» районах і $29,2 \pm 1,3$ на 100 тис. населення у радіоактивно забруднених районах. При порівнянні показників між 1986 та 2010 рр. нами виявлена достовірна ($p < 0,001$) різниця в обох групах дослідження. При цьому кількість випадків бактерійного ТБ продовжує наростати й на даний момент. При порівнянні показників бактерійного ТБ між забрудненими та незабрудненими районами Вінницької області була виявлена достовірна різниця в II ($p < 0,005$) і III ($p < 0,005$) п'ятирічках у бік збільшення на радіоактивно забруднених територіях.

Кількість випадків деструктивного ТБ в області також невинно зростає, починаючи з 1986 р. Так, до 2010 р. нами виявлено достовірну різницю ($p < 0,001$) у жителів відносно «чистих» регіонів – з $12,2 \pm 1,0$ до $24,6 \pm 1,4$ на 100 тис. населення і у мешканців зон радіоекологічного контролю з $14,4 \pm 1,4$ до $27,0 \pm 1,2$ на 100 тис. населення. На незабруднених територіях є достовірні дані про зростання кількості хворих на деструктивний ТБ в IV п'ятирічці ($p < 0,001$) з $19,9 \pm 1,0$ до $24,3 \pm 1,5$ на 100 тис. населення. В забруднених регіонах був виявлений достовірний стрибок показників у II ($p < 0,05$) з $14,4 \pm 1,4$ до $20,5 \pm 4,6$ на 100 тис. населення та у IV ($p < 0,001$) п'ятирічках з $19,9 \pm 1,0$ до $24,3 \pm 1,5$ на 100 тис. населення. Найвища кількість випадків деструктивного ТБ зафіксована в 2006-2010 рр. у забруднених та відносно «чистих» районах – $27,0 \pm 1,2$ та $24,6 \pm 1,4$ на 100 тис. населення відповідно і продовжує зростати. При

порівнянні показників деструктивного ТБ між забрудненими та незабрудненими районами Вінницької області достовірна різниця була в II ($p < 0,01$) і III ($p < 0,001$) п'ятирічках у бік збільшення на радіоактивно забруднених територіях.

Показник смертності від ТБ протягом останніх 25 років у мешканців відносно «чистих» районів особливо не змінився і становив $7,9 \pm 0,7$ на 100 тис. населення у I п'ятирічку і зріс до $9,9 \pm 0,1$ у V п'ятирічку. Смертність серед хворих на ТБ мешканців радіоекологічно забруднених територій здійснила стрибок в III п'ятирічку з $8,9 \pm 1,8$ до $14,3 \pm 1,4$ на 100 тис. населення ($p < 0,001$) без подальшої динаміки. При порівнянні показників смертності від ТБ між забрудненими та незабрудненими районами Вінницької області достовірна різниця була встановлена в III ($p < 0,01$) і IV ($p < 0,01$) п'ятирічках у бік збільшення даного показника на забруднених територіях.

Висновки

1. В різні роки аварія на ЧАЕС по різному впливала на епідеміологічні показники з туберкульозу у Вінницькій області.
2. Наявність в області забруднених радіонуклідами районів вимагає подальшого спостереження за епідеміологічними показниками з туберкульозу.

Література

1. Особенности выявления и клиники туберкулеза в районах с неблагоприятной радиационной обстановкой / [А.К. Абрамовская, Г.Л. Гуревич, Л.К. Суркова и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1994. – № 2. – С. 18-19.
2. Калечиц М.О. Туберкулез и Чернобыльская трагедия: состояние и прогноз / М.О. Калечиц, В.А. Альхимович // Проблемы туберкулеза. – 1990 – № 11. – С. 14-16.
3. Ткачишин В.С. Динаміка патологічних процесів органів дихання у ліквідаторів наслідків аварії ЧАЕС / В.С. Ткачишин // Укр. пульмонолог. журн. – 2001. – № 2. – С. 27-28.
4. Комплексне лікування хворих туберкульозом легень, які зазнали дії іонізуючого випромінювання / [Ю.І. Фещенко, В.М. Петренко, А.І. Гайович та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 1993. – № 3. – С. 5-7.
5. Суркова Л.К. Особенности танатогенеза и патоморфологии туберкулеза в Гомельской области в связи с аварией на Чернобыльской АЭС / Л.К. Суркова, М.Е. Штильман // Проблемы туберкулеза. – 1993. – № 3. – С. 20-24.
6. Мельник В.М. Ефективність лікування вперше діагностованого туберкульозу легень у хворих, що зазнали малих доз радіації після аварії на Чорнобильській АЕС / В.М. Мельник, В.В. Доскуч // Укр. пульмонолог. журн. – 2001. – № 2. – С. 25-26.
7. Клініка та лікування туберкульозу легень у осіб, що зазнали впливу малих доз іонізуючої радіації / В.М. Петренко, С.О. Черненко, А.І. Гайович, В.Б. Яроцинський // Укр. пульмонолог. журн. – 1994. – № 3. – С. 18-20.
8. Показники протитуберкульозної служби у Вінницькій області за період з 1986 по 2010 рр.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ANALYSIS EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF TUBERCULOSIS IN ZONES RADIOLOGICAL CONTROL OF VINNYTSIA REGION DURING YEARS FROM 1986 TO 2010

L.I. Borisova, S.V. Zaykov

SUMMARY. According to our data in the first five years after the Chernobyl accident specific differences between the majority, except pain, epidemiological indicators of tuberculosis, was not. But in the second five-year period there were differences between almost all parameters (the incidence of pulmonary tuberculosis, bacterial), but mortality in polluted and unpolluted areas of the

region. In the third five-year plan has saved the differences in terms of general morbidity and lung, bacterial, destructive tuberculosis, and polluted areas increased mortality from tuberculosis. In the fourth Five-Year Plan is significant only difference in mortality rates, which is more in polluted areas of the region. In the fifth Five-Year Plan again there are significant differences in terms of general morbidity and lung, which prevails in the contaminated areas.

Key words: tuberculosis, epidemiological parameters, accident in Chernobyl catastrophe, radiation contamination

Отримано 05.06.2013 р.

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі Всеукраїнської науково-практичної конференції Асоціації інфекціоністів України на тему: «Інфекційні хвороби у загальній практиці і сімейній медицині», 15-16 травня 2014 р., м. Чернігів. Цей захід внесено до Реєстру з'їздів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які заплановані на 2014 р., затвердженому заступником Міністра охорони здоров'я України і віце-президентом НАМН України.

У рамках роботи конференції відбудеться спеціалізована виставка виробників фармацевтичних препаратів, вакцин, імуноглобулінів, засобів діагностики та лабораторного і медичного обладнання, продуктів лікувального харчування, біологічно активних та харчових добавок тощо.

Оргкомітет

Телефони для довідок:

президент Асоціації інфекціоністів України, чл.-кор. НАМН України, проф. **Михайло Антонович Андрейчин** – тел. сл.: (0352) 52-47-25; E-mail – mandre@meta.ua;

секретар правління Асоціації інфекціоністів України, доц., канд. мед. н. **Олег Любомирович Івахів** – тел. моб.: 050-377-59-85; E-mail – olivakhiv@ukr.net

Міронов О.М., Супотницький М.В., Лебединська О.В.

**ФЕНОМЕН АНТИТІЛОЗАЛЕЖНОГО ПОСИЛЕННЯ ІНФЕКЦІЇ У
ВАКЦИНОВАНИХ І ПЕРЕХВОРІЛИХ (Частина II)**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 «вірусоспецифічне антитіло», 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 і 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.

Феномен ADE, що розвивається на тлі «сенсифікації», спричиненої попереднім інфекційним процесом. Найбільш вивчений серед інших проявів феномену ADE, тому ми розглянемо його детальніше, ніж останні. Випереджаючим об'єктом досліджень при вивченні феномену даного типу є геморагічна гарячка Денге – гостра трансмісивна інфекція, поширена в країнах Південної і Південно-східної Азії, Африки, Океанії і Карибського басейну.

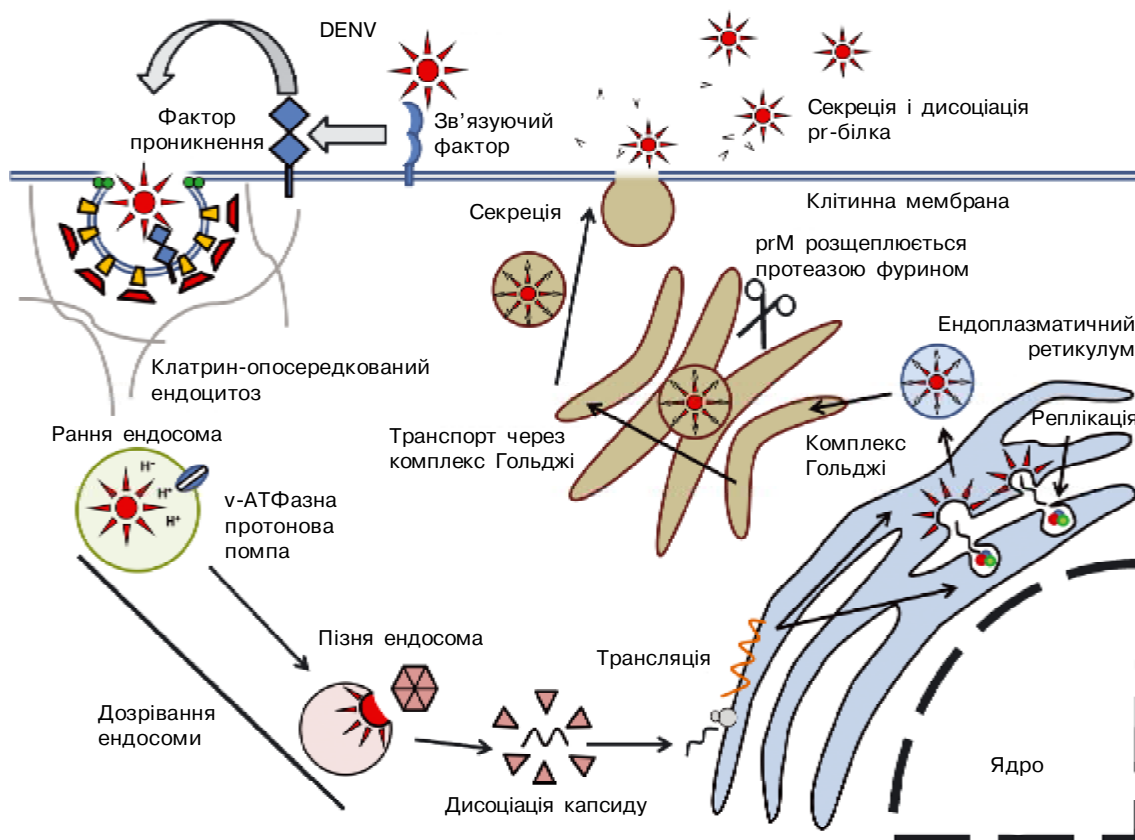
Збудник гарячки Денге – оболонковий (+)ssPHK-вірус⁷, чотири серотипи якого (DENV1–DENV4) належать до арбовірусів родини *Togaviridae* роду *Flavivirus* (арбовіруси антигенної групи В). Передача збудника інфекції серед людей здійснюється комарами *Aedes aegypti*, серед мавп – *A. albopictus*. Клінічно хвороба характеризується розвитком геморагічного діатезу і тенденцією до розвитку шокowego стану (шоківий синдром Денге), який може привести до смерті. Окремі спалахи хвороби можуть охоплювати сотні тисяч чоловік. Щорічно в світі не менше 50 млн людей захворюють на гарячку Денге [49]. Схема життєвого циклу DENV за відсутності специфічних антитіл представлена на мал. 3.

Після проникнення DENV в ендосоми, клітина запускає механізми антивірусного захисту [50], зокрема, експресію інтерферонів (IFN). Обидва типи інтерферонів – тип I (α , β) і тип II (γ) здатні блокувати реплікацію DENV, якщо відбувається його розпізнавання ендосомальними рецепторами: toll-подібний рецептор 3 (*toll-like receptor, TLR-3*)⁸ – розпізнає дволанцюжкову РНК (dsRNA) вірусу, TLR8 – G-багаті олігонуклеотиди і TLR7 – ssPHK.

⁷ (+)ssPHK означає, що вірус містить одноланцюговий (*single-stranded, ss*) плюс-ланцюг РНК, який використовується ним в якості мРНК і генома.

⁸ Toll-подібний рецептор – рецептор системи імунітету, подібний до рецепторного білка *Toll* плодової мушки (*Drosophila*).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



Мал. 3. Життєвий цикл DENV за відсутності специфічних антитіл.

Вірус проникає в клітину по механізмі рецептор-опосередкованого ендоцитозу. Клітинна мембрана впинається всередину клітини, формуючи облямовані ямки. Внутрішньоклітинна сторона облямованої ямки в основному включає білок клатрин (*clathrin*). Залежно від серотипу вірусу або типу клітини, вірус при pH 6,0 зливається із стінкою ранньої ендосоми і покидає її, або це відбувається при pH 5,0–6,0 вже в пізній ендосомі. В ендоплазматичному ретикулумі (*endoplasmic reticulum*, ER) (+) РНК транскрибується на рибосомах з утворенням окремого поліпротеїну, який в подальшому процесується за допомогою автопротеаз і клітинних протеаз на 7 неструктурних білків (NS1, 2A, 2B, 3, 4A, 4B і 5) і три структурні білки: С (капсид), prM (прекурсорний мембранний білок, *precursor membrane protein*) і Е-білок. Неструктурні білки ініціюють реплікацію РНК вірусу, prM і Е-білки формують гетеродимери, які орієнтовані в просвіт ендоплазматичного ретикулума, де відбувається часткова збірка віріонів. РНК вірусу асоціюється з С-білком і формує нуклеокапсид, який «одягається»

ліпідною мембраною, що містить гетеродимери prM і Е-білків. З цитоплазми клітини віріони виводяться через мережу Гольджі, де відбувається їх дозрівання – prM розщеплюється сериною протеазою фурином з утворенням розчинного pr-білка і М-білка. pr-білок залишається асоційованим з Е-білком під час екзоцитозу, запобігаючи передчасному злиттю віріонів з ділянками мережі Гольджі, що мають кислі значення pH. Потрапивши в нейтральне середовище міжклітинного простору, pr-білок дисоціює, і вірусна частинка стає здатною викликати інфекційний процес, тобто доріпає [49].

У цитоплазмі вірусну РНК «розпізнають» цитоплазматичні РНК-гелікази (*cytoplasmic RNA helicases*)⁹, RIGI (*retinoic-acid inducible gene 1*) і MDA5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*). Активація TLR індукуює експресію прозапальних цитокінів: IL-8, IL-12, IFN- α і IFN- γ . Позитивна регуляція експресії IL-8 здійснюється через ядерний чинник каппа-В (NF- κ B). Експресія IFN активує STAT1 і підсилює експресію IRF1 (*IFN regulatory factor 1*), що приводить до

⁹ Гелікази – ферменти, що розплітають дволанцюжкові ДНК чи РНК у вірусів, бактерій та еукаріот.

посиленої продукції активних радикалів азоту (NO). Комбінована дія інтерферонів і NO викликає антивірусний стан у сусідніх клітин (*antiviral state*) і обмежує розмноження DENV в інфікованих клітинах відповідно [51].

При первинному інфікуванні людини DENV імунні відповіді на вірус мало відрізняються від тих, що описані в класичній схемі імунної відповіді, приведеній вище. Специфічні відносно DENV B- і Т-клітини формуються приблизно через 6 діб після інфікування і повністю контролюють розвиток інфекції. Віріон DENV розпізнається антитілами, специфічними до білків E і prM. Структурна організація цих білків у «доспілого» і «недоспілого» вірусу розрізняється. Отже, різняться і їх специфічні епітопи. Домінуючу роль в нейтралізації вірусу відіграють антитіла до білка prM «доспілого» вірусу. Нейтралізуюча активність специфічних до DENV антитіл виявляється на двох рівнях: 1) блокування взаємодії вірусу з клітинним рецептором; 2) блокування злиття вірусу з клітинною мембраною внаслідок скріплення антитілами петлі злиття білка E. Антитіла до prM «недоспілого» вірусу володіють перехресною активністю до DENV всіх серотипів, але їх нейтралізуюча активність незначна [52, 53].

Реплікація DENV, як і будь-якого іншого РНК-вірусу, супроводиться великою кількістю помилок. Викликано це тим, що всі молекули вірусної РНК реплікують через асиметричну транскрипцію з одного ланцюга, що виключає більшість коригуючих механізмів, характерних для реплікації ДНК. Тому первинний інфекційний процес при гарячці Денге супроводжується поліморфізацією DENV і утворенням квазіспецифічних похідних у межах його серотипу. Імунна система реагує на них виробленням специфічних антитіл [54].

При вторинному інфікуванні людини DENV гетерологічного серотипу стимулюються клони В-клітин пам'яті, котрі зберігають інформацію про DENV, що інфікував людину первинно. Вони диференціюються в плазмодити, що продукують антитіла до вірусу (його квазіпохідним), який вони запам'ятали, а не до того, який спричинив інфекцію. Цей імунологічний феномен називається феноменом первинного антигенного гріха або антигенним імпринтингом¹⁰.

Посилення інфекційного процесу відбувається ще до того, як концентрація антитіл досягне порогу, необхідного для нейтралізації вірусу. Продуковані плазмодитами антитіла «впізнають» DENV, що викликав інфекційний процес, але не нейтралізують його. Вони формують з вірусом комплекс і пов'язують його з Fc-рецептором на поверхні макрофагів (феномен FCR-ADE), тим самим підсилюючи інфекційний процес. Одночасно відбувається гомогенізація популяції DENV, оскільки на етапі eADE переваги в інфікуванні макрофагів/моноцитів отримують лише ті квазіпохідні DENV, відносно яких плазмодитами виробляються антитіла, здатні пов'язати їх з Fc-рецепторами [49, 54]¹¹ (мал. 4).

Зміни в клітині, пов'язані з iADE, починаються раніше, ніж DENV покине ендосому. Точний механізм розвитку iADE не встановлений. Наявні знання дозволили [49] описати його таким чином.

Комплекс «DENV-специфічне антитіло» через рецептор Fc запускає негативні регулятори експресії TLR3, TLR4, TLR7 і TLR-сигнальних молекул. В результаті слабкої експресії цих рецепторів вірус, що проник в ендосому, не впізнається клітиною, ефективною експресії генів, що кодують інтерферони, і синтез протизапальних цитокінів IL-8, IL-12 не відбувається. Одночасно блокується експресія IRF1, що гальмує продукцію активних радикалів азоту¹². Придушення системи противірусного захисту клітини приводить до тривалого розмноження в них DENV і до збільшення виходу зрілих вірусних частинок [54]. Проте тільки персистуванням DENV у макрофагах iADE при гарячці Денге не обмежується.

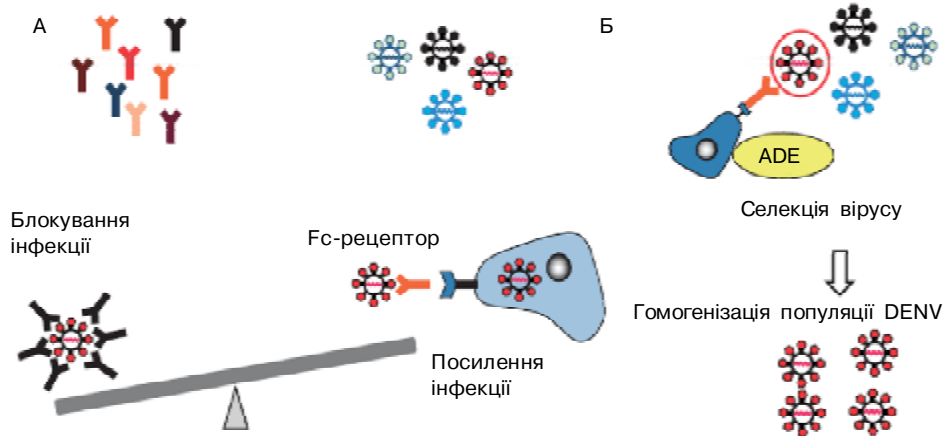
Дослідження, проведені з метою з'ясувати, які амінокислотні заміни структурних і неструктурних білків різних серотипів DENV (мутації в їх генах) асоціюються з тяжким перебігом хвороби, не дали результатів. Підвищена віремія і високі кількості IL-10 в сироватці крові завжди супроводжують тяжкий стан хворого. Інших пояснень тяжких ускладнень при геморагічній гарячці Денге, окрім як залучення до патогенезу хвороби ADE, поки не запропоновано [48, 54].

¹⁰ Більш детально феномен первинного антигенного гріха при інфекційних процесах буде розглянутий в наступному повідомленні.

¹¹ Однак в слинних залозах переносників DENV – комарів гетерогенізація вірусу відновлюється [54]. Ми пояснюємо це тим, що у членистоногих добре розвинуто «живильне середовище» для вірусу – фагоцитарна система, однак для гуморальних факторів їх імунної системи характерна відсутність високої специфічності, притаманної антитілам хребетних [55].

¹² Докладне описання iADE при гарячці Денге можна знайти в роботах [48, 49].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ



Мал. 4. Механізм еАДЕ при геморагічній гарячці Денге. А. Вторинне інфікування пацієнта DENV. На різних стадіях інфекції відбувається дивергенція DENV. Вже існуючі специфічні антитіла можуть блокувати інфекційний процес, якщо вони зустрілися з тим його серотипом, який викликав первинну інфекцію, або, навпаки, підсилювати його через механізм АДЕ, якщо збудник хвороби представлений вірусом іншого серотипу. Б. Гіпотетичний механізм гомогенізації популяції DENV на етапі еАДЕ [54].

Феномен АДЕ, що розвивається без попередньої «сенсibilізації» імунної системи. А. Takada et al. [4, 33, 56] показали, що АДЕ при інфекційному процесі, викликаному вірусом Ебола (субтип *Zaire*), розвивається в результаті взаємодії вірусоспецифічних антитіл, що утворюються, з вірусом і Fc1-рецептором або компонентом комплементу C1q і його рецептором (C1ADE) у макрофагів. Використовуючи моноклональні антитіла, дослідники локалізували такі епітопи у GP вірусу субтипу *Zaire* і сконструювали химерні епітопи, що індують продукцію антитіл у мишей з пониженою здатністю викликати АДЕ, але володіють нейтралізуючою активністю відносно вірусу субтипу *Zaire*. Феномен АДЕ був менш виражений для безпечного для людини субтипу *Reston*, чим для вірусів субтипів *Zaire* і *Sudan*. Автори даних робіт припустили, що феномен АДЕ грає важливу роль в патогенезі гарячки Ебола (мал. 5).

Для гарячки Марбург феномен АДЕ був описаний у 2011 р. Так само як для субтипів вірусу Ебола, показаний зв'язок між АДЕ і вірулентністю ізолятів вірусу Марбург. Автори роблять висновок, що феномен АДЕ лежить в основі патогенезу не тільки гарячок Марбург і Ебола, але й інших філовірусних геморагічних гарячок [3].

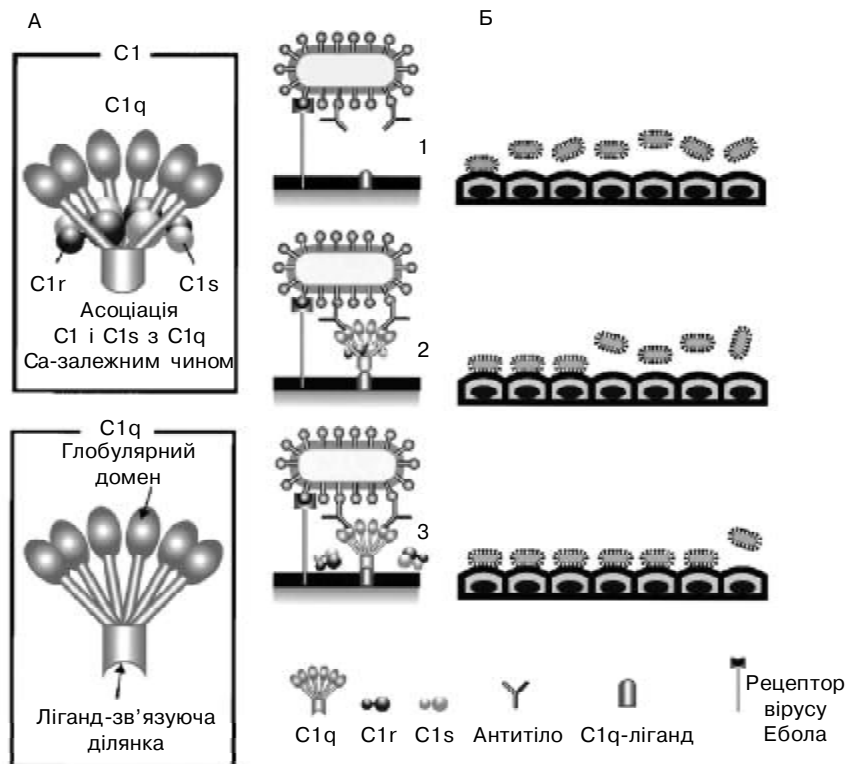
Феномен АДЕ, що розвивається в ході персистуючого інфекційного процесу. Феномен АДЕ лежить в основі патогенезу хвороби багатьох персистуючих інфекційних процесів. Наприклад, клінічно виражений *котячий інфекційний перитоніт*, що викликається FIPV (родина *Coronaviridae*), розвивається

у кішок, що вже мали антитіла після раніше перенесеної безсимптомної інфекції, або на фоні персистуючої інфекції у разі мутації вірусу, що призвела до появи його нового антигенного варіанту. Відрізнити ж вірулентні штами FIPV від невірулентних в прямих дослідах на тваринах не вдається [6, 57].

Алеутська хвороба норки викликається парвовірусом (*Aleutian disease virus, ADV*) з родини *Parvoviridae*. ADV патогенний для норок всіх кольорових варіантів. Основне джерело вірусу – норки-вірусоносії, що переохворіли, виділяють вірус з сечею, калом і слиною. Реплікація ADV у макрофагах супроводжується секрецією плазматичними клітинами великої кількості антитіл, що не володіють здатністю нейтралізувати вірус. Ці антитіла утворюють імунні комплекси з ADV, що збільшують інфікованість макрофагів і викликають утворення не нейтралізуючих антитіл. «Порочне коло» замикається осадженням комплексу «ADV-антитіло» на ренальних гломерулярних мембранах або стінках капілярних судин нирок, що приводить до летального гломерулонефриту [44].

Але найцікавішу роль феномен АДЕ відіграє при ВІЛ-інфекції. Для ВІЛ він показаний наприкінці 1980-х рр. [26, 27], але й досі ігнорується розробниками ВІЛ-вакцин.

У ВІЛ-інфікованих людей зберігається певна черговість прояву варіантів розвитку еАДЕ. На ранній стадії інфекції феномен реалізується через V3-петлю gp120 (за типом FCR-ADE); за типом C-ADE феномен починає виявлятися перед клінічним прогресом ВІЛ-інфекції [15]. Клінічне значення феномену АДЕ



Мал. 5. Модель C-ADE (C1q-ADE) при гарячці Ебола. А. Схематичне зображення білків комплементу C1 і C1q. Молекула C1q включає глобулярний і лігандзв'язуючий домени. Глобулярний домен складається з шести глобулярних головок (*globular heads*), які зв'язуються з Fc1-ділянкою антитіла. Лігандзв'язуючий домен C1q взаємодіє з лігандом на поверхні клітини, що фагоцитуює. Афінітет C1q до ліганду знижується при асоціації з C1r і C1s (серинові протеази). Б. Механізм ADE при гарячці Ебола. Вірус Ебола ініціює інфекційний процес шляхом пов'язання із специфічними рецепторами на поверхні клітини, що фагоцитуює (1). C1q пов'язує комплекс «вірус-антитіло» з C1q1-лігандами, розташованими на поверхні клітин, викликаючи взаємодію між вірусом і рецептором (2). Дисоціація C1r і C1s від C1q збільшує той, що зв'язує афінітет молекули C1q з лігандами на поверхні клітини, що фагоцитуює (3) [4].

для ВІЛ – це прогрес інфекції і полегшення перенесення вірусу від матері до плоду [58]. Поза контекстом уявлень про роль ретровірусів в еволюції клітинних форм життя і ролі ADE в еволюції ВІЛ, процес накопичення різних варіантів ВІЛ у популяціях людей виглядає випадковим як прояв якоїсь здатності ВІЛ «постійно мінятися». Але випадковостей в цьому процесі немає.

За даними А. Takeda et al. [59], в умовах *in vitro* додавання до клітин моноцитів сироватки ВІЛ-інфікованих людей в субнейтралізуючих концентраціях значно підсилює реплікацію вірусу, тобто на ранніх етапах вироблення антитіл до нового серотипу вірусу основну роль в посиленні інфекційного процесу відіграє феномен ADE. Високі концентрації такої сироватки в умовах *in vitro* показують віруснейтралізуючу активність. Отже, ВІЛ не вдається «ухилитися» від специфічних антитіл, проте блокування інфекційного про-

цесу специфічними антитілами в умовах *in vivo* не відбувається. Висока швидкість мутацій при зворотній транскрипції і висока швидкість реплікації ВІЛ генерують велику кількість сероваріантів ВІЛ. Особливо цей процес дає про себе знати після сероконверсії і переходу хвороби в асимптоматичну стадію.

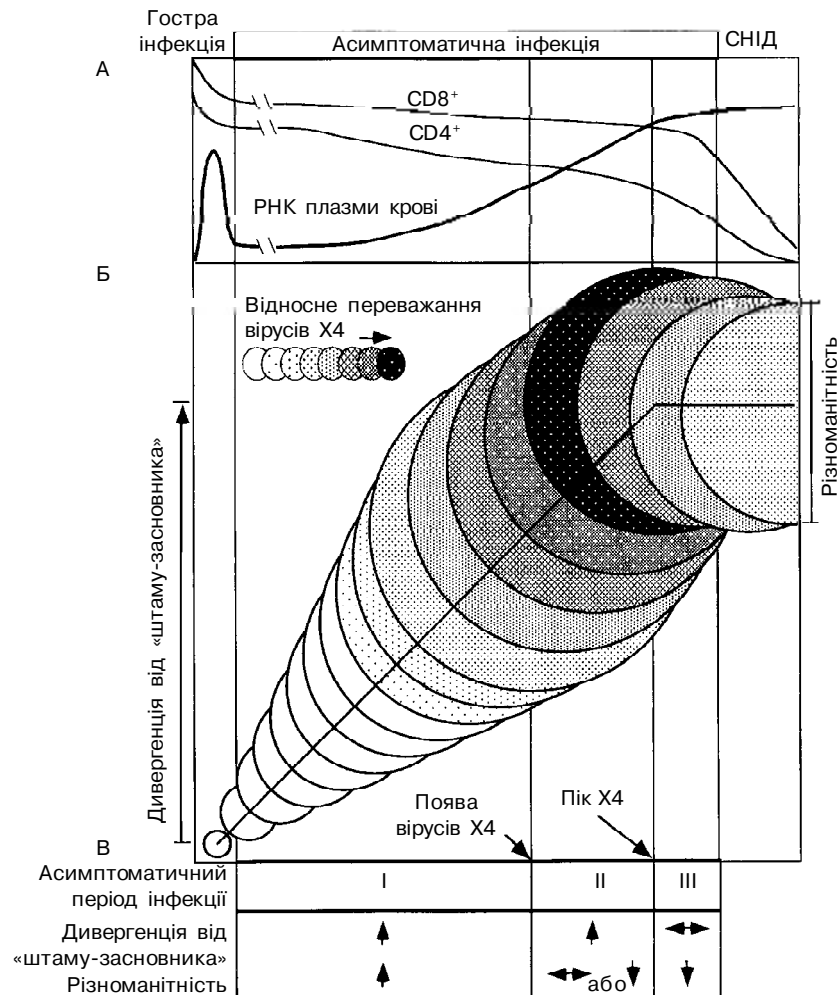
Як тільки рівень антитіл, нейтралізуючих даний серотип ВІЛ, досягає певного порогу, селекціонується варіант вірусу, здатний уникати їх нейтралізуючої дії [60]. Вироблення антитіл до нього починається заново. І знов шляхом залучення до інфекційного процесу феномену ADE новому серотипу вірусу забезпечується розповсюдження по клітинах, що містять на своїй поверхні Fc-рецептор (рання стадія інфекції) і рецептор комплементу (перед клінічним прогресом ВІЛ-інфекції). З кожним новим сероваріантом вірусу цикл повторюється. Швидкість появи як ВІЛ-нейтралізуючих антитіл, так і вірусів, що уникають їх, варію-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ють у різних осіб, проте сам цикл багато разів повторюється впродовж життя ВІЛ-інфікованої людини і хворого СНІДом [61], приводячи до зростання генетичної різноманітності ВІЛ. Тільки у міру виснаження імунної системи і, відповідно, роботи маховика ADE, гетерогенізація ВІЛ припиняється. Цю закономірність добре ілюструють дані R. Shankarappa et al. [62].

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, так званих помірних прогресорів (*moderate progressors*), в межах асимп-

томатичної стадії ВІЛ-інфекції R. Shankarappa et al. [62] виділяють три фази *дивергенції* і три фази зростання *різноманітності* ВІЛ. Під дивергенцією (*divergence*) ці автори розуміють відмінності між нуклеотидною послідовністю початкового вірусу і послідовністю вірусу, отриманого від ВІЛ-інфікованої людини через якийсь час після інфікування. Під різноманітністю (*diversity*) – відмінності в нуклеотидних послідовностях ВІЛ у даній часовій точці (мал. 6).



Мал. 6. Схематичне зображення розвитку ВІЛ-інфекції у помірних прогресорів. Діаметри кругів приблизно відповідають різноманітності (*diversity*) вірусної популяції від сероконверсії (перший круг). Вертикальний зсув кругів показує ступінь дивергенції вірусної популяції (*divergence*) від предкового штаму (*founder strain*). Затінювання відповідають пропорції вірусної популяції, представленій Х4-генотипом. Вертикальні лінії (починаючи з лівої сторони схеми) відповідають: закінченню стадії гострої інфекції; піку вірусної різноманітності; стабілізації дивергенції від предкового штаму; розвитку СНІДу. На початку пізньої фази дивергенції (зростання різноманітності) кількість Х4-варіантів ВІЛ починає знижуватися. Ця фаза виявляється порушенням гомеостазу Т-клітин. Кількість CD4⁺ Т-клітин знижується до рівня <200 клітин/мм³, з'являються симптоми вираженого ураження клітинної системи імунітету, хвороба переходить в стадію СНІДу. Тепер різноманітність варіантів вірусу йде на спад, оскільки імунна система виснажена і вже не здатна розкручувати маховик його еволюції [62].

Наведені R. Shankarappa et al. [62] дані показують, що в *ранню фазу інфекції* розвиваються обидва процеси; *проміжна фаза* характеризується безперервним збільшенням дивергенції ВІЛ, але стабілізацією або навіть зниженням його різноманітності; *пізня фаза* виявляється зниженням темпу або навіть стабілізацією процесів дивергенції і формуванням різноманітності вірусу. Результатом роботи такого механізму є: 1) масивне розповсюдження ВІЛ по клітинах, що фагоцитують; 2) підвищення його вірулентності за рахунок відбору варіантів, тропних до рецептора CXCR4.

За даними Zhang H. et al. [63], збільшення генетичної різноманітності вірусу субтипу С у дітей залежить від антитіл з широкою нейтралізуючою дією. Чим вище титр таких антитіл, тим більше на даний момент часу віруси розрізняються між собою.

Те, що ВІЛ міняється не сам, а його в ході інфекційного процесу міняє імунна система за допомогою феномену ADE і специфічних антитіл, виглядає див-

но тільки в контексті медичного підходу до розуміння ВІЛ/СНІД-пандемії. ВІЛ належить до родини *Retroviridae*. Віруси цієї родини інтегрують свою ДНК-копію (провірус) з геномом господаря в єдину молекулу ДНК. Якщо ретровірус стає частиною генома виду, то вид вважається за такий, що пройшов через ендемізацію. Ендемічні ретровіруси активні в геномі виду і його видів-нащадків до 6 млн років. Вони передаються вертикально, ініціюючи нарощування його генетичного матеріалу утворенням своїх нових копій; ускладнюючи геном утворенням нових екзонів з інтронів і/або збільшуючи кількість генів, що піддаються альтернативному сплайсингу [45, 64-67].

Феномен ADE, що розвивається на тлі «сенсифікації», викликаній вакцинацією. Ускладнення після вакцинації, що виникають як наслідок феномену ADE, до теперішнього часу не стали об'єктом системних досліджень, тому відомості про них носять розрізнений характер (табл. 2).

Таблиця 2

Феномен ADE, що розвивається як відповідь на вакцинацію*[1]

Вірус (родина)	Доведений в умовах <i>in vitro</i>	Доведений в умовах <i>in vivo</i>	Джерело
РНК-віруси			
Вірус грипу А (<i>Orthomyxoviridae</i>)	+	+	[68]
Респіраторний синцитіальний вірус (<i>Paramyxoviridae</i>)	+	+	[45]
Вірус кору (<i>Paramyxoviridae</i>)	+	+	[36]
Вірус сказу (<i>Rhabdoviridae</i>)	+	+	[27, 47]
Вірус котячого інфекційного перитоніту (<i>Coronaviridae</i>)	+	+	[63]
Вірус свинячого репродуктивного і респіраторного синдрому (<i>Coronaviridae</i>)	+	+	
Вірус мавпячої геморагічної гарячки (<i>Coronaviridae</i>)	+	+	[5]
ВІЛ (<i>Retroviridae</i>)	+	-	[69]
Вірус кінської інфекційної анемії (<i>Retroviridae</i>)	+	+	[3]
Вірус артрити кіз (<i>Retroviridae</i>)	+	+	[70]
ДНК-вірус			
Вірус алеутської хвороби норок (<i>Parvoviridae</i>)	+	+	[23]

Феномен ADE у раніше вакцинованої людини може бути пов'язаний з: 1) неповноцінною імунізацією; 2) особливостями взаємодії збудника інфекційної хвороби з імунною системою людини.

Неповноцінна імунізація. Причинно-наслідковий зв'язок ADE з неповноцінною імунізацією детально вивчений на прикладах інактивованої корової вакцини і інактивованої вакцини проти респіраторного синцитіального вірусу (*respiratory syncytial virus*, RSV) [71, 72]. Обидві вакцини отримують шляхом інактивації вірусів формальдегідом. С початку 1960-х рр., тобто

після початку масових імунізацій населення проти кору вакцинами, інактивованими формаліном¹³, серед вакцинованих людей спостерігаються випадки так званого атипового кору (кору, що перебігає у тяжкій формі). I. D. Iankov et al. [37] показали, що в основі його розвитку лежить феномен FCR-ADE, що викликається антитілами до гемаглютиніну вірусу (поверхневий білок Н).

Встановлено, що антитіла, отримані відносно антигенних білків вірусів кору і RSV, інактивованих формальдегідом, володіють пониженою протективною

¹³ В Росії така вакцина не використовується.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

здатністю порівняно з антитілами, отриманими відносно цих же антигенів живих вакцин. Це викликано тим, що піддані обробці формаліном антигенні білки мають збільшену кількість активних карбонільних груп, що веде до порушення третинної структури епітопів [70, 73].

ADE як феномен, характерний для взаємодії збудника інфекційної хвороби з імунною системою людини. Якщо ADE розвивається в ході інфекційного процесу, то є підстава вважати, що феномен матиме місце у вакцинованих людей і тварин, якщо вони будуть заражені вірусом, проти якого їх вакцинували (табл. 1, 2).

Показові результати експериментів із вакцинами, що розробляються для специфічної профілактики ретровірусних інфекцій у тварин – інфекційної анемії коней і імунodefіциту кішок. Також вони мали мету моделювання стратегій вакцинації проти ВІЛ. Хоча ці експерименти виконані ще в 1990-х рр., вони до цих пір не викликали інтересу у розробників ВІЛ-вакцин.

Інфекційна анемія коней викликається відповідним вірусом (*Equine infectious anemia virus*, EIAV). Хвороба є нециклічною, проявляється синдромами гарячки, анорексії, анемії, одужання не настає. Показано серйозне загострення хвороби при зараженні EIAV вакцинованих коней і поні, якщо в їх сироватці були присутні антитіла, індуковані введенням вакцини. С. Issel et al. [28] використовували віремію як критерій тяжкості хвороби і продемонстрували, що вакцинація інактивованою цільновіронною вакциною не може запобігти розвитку віремії і клінічних симптомів хвороби у тварини, якій введений вірулентний штам вірусу. В експериментах по зараженню гетерологічним штамом вірусу тварин, вакцинованих високоочищеним оболонковим глікопротеїном вірусу, також не вдавалося ні запобігти віремії, ні розвитку клінічних симптомів хвороби. У подальшому S. Wang et al. [29] провели масштабні експерименти на поні і конях по оцінці захисної ефективності рекомбінантної вакцини, отриманої на основі поверхневого глікопротеїну EIAV. Результати експериментів показали посилення інфекції у всіх заздалегідь вакцинованих тварин.

Ретровірус, збудник імунodefіциту кішок (*Feline immunodeficiency virus*, FIV), після інфікування кішок, вакцинованих оболонковим рекомбінантним білком цього вірусу, виявлявся в їх крові навіть раніше, ніж у не вакцинованих тварин [31]. У схожих дослідженнях з різними рекомбінантними FIV-вакцинами було встановлено, що в крові тварин у відповідь на вакцинацію виявляються антитіла до оболонкового білка (env) FIV, погано нейтралізуючі вірус в умовах *in vitro*. У

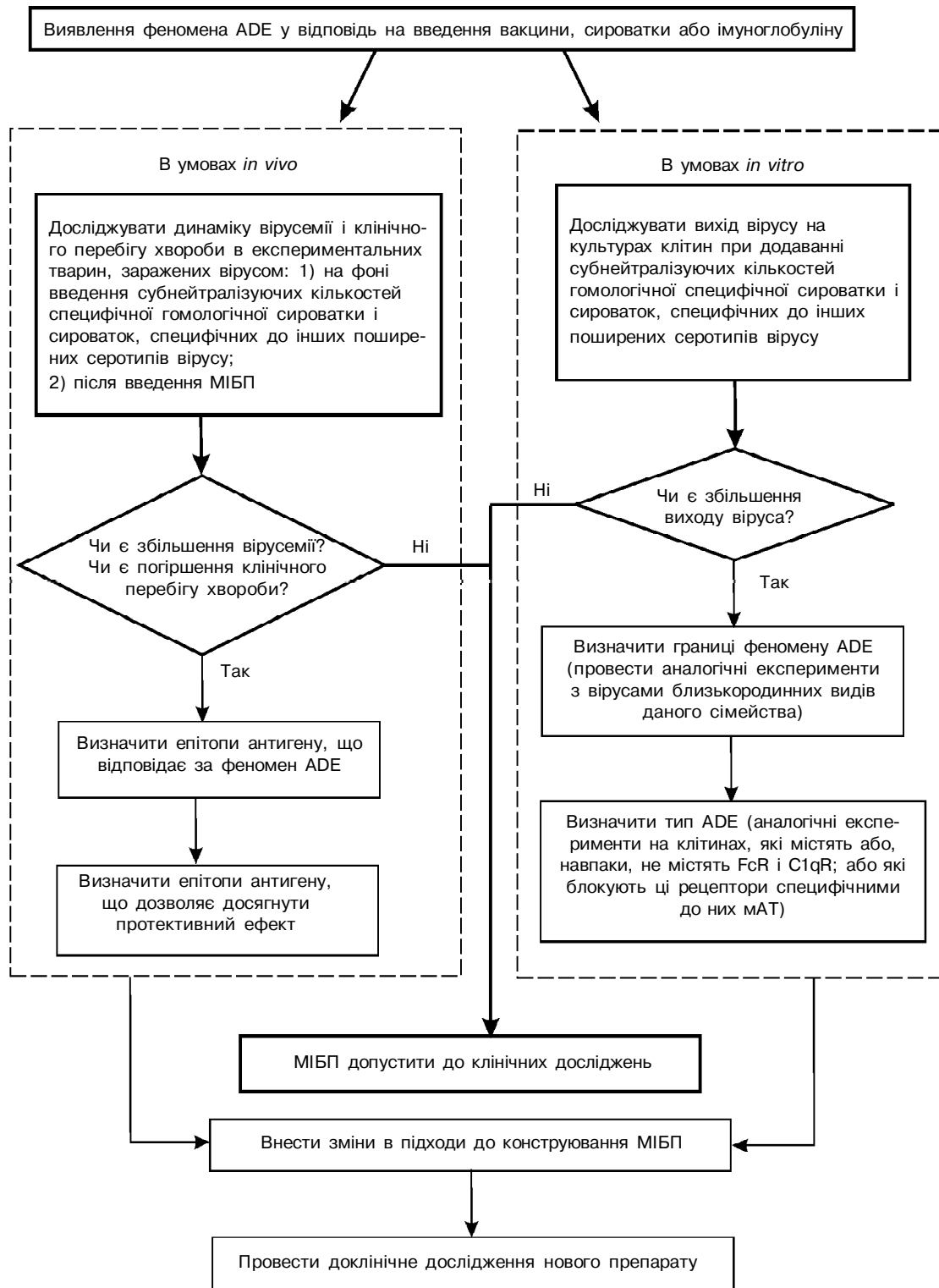
вакцинованих тварин вірусне навантаження було значно більшим, ніж у не вакцинованих. При зростанні титрів антитіл до серцевинного білка (*core protein*) FIV у кішок мало місце посилення клінічних ознак хвороби [30, 74, 75].

Схожі результати були отримані в експериментах на людях по вивченню протективного ефекту ВІЛ-вакцини, проведених в Африці фірмою Merck. З 741 вакцинованого добровольця 24 згодом заразилися ВІЛ. В іншій групі добровольців, що отримали плацебо, 21 із 762 учасників також були інфіковані. Експеримент був достроково припинений [5].

Наведені вище дані показують, що не всі реакції з боку імунної системи, що розвиваються у відповідь на введення вакцини або інфекційний процес, мають захисний характер. ADE – поширене явище при інфекційних хворобах і імунних відповідях на введення вакцин і лікування імуноглобулінами. Ускладнення на вакцинацію, пов'язані з ADE, можуть виявлятися через десятиліття після її проведення. Постулат вакцинології «чим вище титр антитіл, тим сильніше імунітет» не може розглядатися як критерій профілактичної ефективності вакцини в тих випадках, коли можливий розвиток ADE. Також цей феномен вимагає по новому поглянути на підходи до оцінки імунологічної безпеки ІЛП. Громадяни, які залучаються до клінічних досліджень вакцин, відповідно до п. 1. ст. 5 Федерального закону № 157-ФЗ від 17.09.1998 р. «Про імунопрофілактику інфекційних хвороб», мають бути інформовані про можливість розвитку у них ADE при зараженні збудником інфекційної хвороби, відносно якого вони були вакциновані раніше. Тому необхідна розробка методів досліджень, що дозволяють ще на етапі доклінічного дослідження ІЛП встановлювати можливість розвитку ADE як наслідок вакцинації або введення специфічних імуноглобулінів. Раніше нами був запропонований алгоритм доклінічних досліджень, що мають на меті виявлення ADE при вивченні імунологічної безпеки ІЛП (мал. 7).

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.

Загальними вимогами при доклінічному вивченні ризику розвитку ADE у раніше вакцинованих людей має бути проведення експериментів, в яких необхідно встановити: 1) межі феномену, тобто обкреслити «коло» близькоспоріднених видів вірусів (їх серотипів або ізолятів), при інфікуванні якими вакцинованих



————> участь в дослідженнях «Центру експертизи і контролю МІБП» ФГБУ «НЦ ЕСМП»

————> дослідження, які проводить заявник

Мал. 7. Блок-схема дослідження феномену ADE в доклінічному вивченні імунної безпеки ІЛП [45].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

людей можливе посилення інфекційного процесу; 2) тип ADE; 3) епітопи антигенів, відповідальні за феномен ADE, і епітопи, відповідальні за протективний ефект.

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 вакциноterapiи (теория опсоинов) / 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 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. – T. 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 1 / [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 reinfection 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. Mehlhop, 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.] // Virol. J. – 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 иммунологических лекарственных препаратов / М.В. Супотницький // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунологические 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.
49. Flipse J. Molecular mechanisms involved in antibody-dependent enhancement of Dengue virus infection in humans / J. Flipse, J. Wilschut, J.M. Smit // Traffic. – 2013. – Vol. 14. – P. 25-35.
50. Human TLR3 recognizes dengue virus and modulates viral replication *in vitro* / Y.T. Tsai, S.Y. Chang, C.N. Lee, C.L. Kao // Cell. Microbiol. – 2009. – Vol. 11. – P. 604-615.
51. Clinical isolates of Dengue virus with distinctive susceptibility to nitric oxide radical induce differential gene responses in THP-1 cells / S. Ubol, T. Chareonsirisuthigul, J. Kasisith, C. Klungthong // Virology. – 2008. – Vol. 376. – P. 290-296.
52. Dejnirattisai W. Cross-reacting antibodies enhance dengue virus infection in humans / W. Dejnirattisai, A. Jumnainsong, N. Onsirakul // Science. – 2010. – Vol. 328. – P. 745-748.
53. B-cell responses during primary and secondary dengue virus infections in humans / [A. Mathew, K. West, S. Kalayanarooj et al.] // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 204. – P. 1514-1522.
54. Kurosu T. Quasispecies of dengue virus / T. Kurosu // Trop. Med. Health. – 2011. – Vol. 39, N 4. – P. 29-36.
55. Купер Э. Сравнительная иммунология / Э. Купер. – М., 1980. – 310 с.
56. Epitopes required for antibody-dependent enhancement of Ebola virus infection / [A. Takada, H. Ebihara, H. Feldmann et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 196. – P. 347-356.
57. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization / [H. Vennema, R. De Groot, D. Harbour et al.] // J. Virol. – 1990. – Vol. 64. – P. 1407-1409.
58. Fust G. Enhancing antibodies in HIV infection / G. Fust // Parasitology. – 1997. – Vol. 115, Suppl. – S. 127-140.
59. Takeda A. Antibody-enhanced infection by HIV-1 via Fc receptor-mediated entry / A. Takeda, C.U. Tuazon, F.A. Ennis // Science. – 1988. – Vol. 242, N 4878. – P. 580-583.
60. Burton D.R. Antibody vs. HIV in a clash of evolutionary titans / D.R. Burton, R.L. Stanfield, I.A. Wilson // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, N 42. – P. 14943-14945.
61. Neutralizing antibody responses drive the evolution of human immunodeficiency virus type 1 envelope during recent HIV infection / [S. Frost, T. Wrin, D.M. Smith et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, N 51. – P. 18514-18519.
62. Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection / [R. Shankarappa, J.B. Margolick, S.J. Gange et al.] // J. Virol. – 1999. – Vol. 73, N 12. – P. 10489-10502.
63. Evolution of subtype C HIV-1 Env in a slowly progressing Zambian infant / [H. Zhang, F. Hoffmann, J. He et al.] // Retrovirology. – 2005 (<http://www.retrovirology.com/content/2/1/6>).
64. Супотницький М.В. Эволюционная патология / М.В. Супотницький. – М., 2009. – 260 с.
65. Bannert N. Retroelements and the human genome: New perspectives on an old relation / N. Bannert, R. Kurth // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101, Suppl. 2. – P. 14572-14579.
66. Coffin J.M. Evolution of retroviruses: fossils in our DNA / J.M. Coffin // Proceed. Amer. Philosoph. Soc. – 2004. – Vol. 148, N 3. – P. 264-280.
67. Costas J. Evolutionary history of the human endogenous retrovirus family ERV9 / J. Costas, H. Naverira // Mol. Biol. Evol. – 2000. – Vol. 17, N 2. – P. 320-330.
68. Zellweger R.M. Enhanced infection of liver sinusoidal endothelial cells in a mouse model of antibody-induced severe dengue disease / R.M. Zellweger, T.R. Prestwood, S. Shresta // Cell. Host. Microbe. – 2010. – Vol. 7. – P. 128-139.
69. Burke D.S. Human HIV vaccine trials: does antibody-dependent enhancement pose a genuine risk? / D.S. Burke // Perspect. Biol. Med. – 1992. – Vol. 35. – P. 511-530.
70. A potential molecular mechanism for hypersensitivity caused by formalin-inactivated vaccines / [A. Moghaddam, W. Olszewska, B. Wang et al.] // Nat. Med. – 2006. – Vol. 12. – P. 905-907.
71. Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines / F.A. Fulginiti, J.J. Eller, A.W. Downie, C.H. Kempe // JAMA. – 1967. – Vol. 202. – P. 1075-1080.
72. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine / [H.W. Kim,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

J.G. Canchola, C.D. Brandt et al.] // Am. J. Epidemiol. – 1969. – Vol. 89. – P. 422-434.

73. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease / [M.F. Delgado, S. Coviello, A.C. Monsalvo et al.] // Nat. Med. – 2009. – Vol. 15. – P. 34-41.

74. Serum neutralization of feline immunodeficiency virus is markedly dependent on passage history of the virus and host system / [F.D. Baldinotti, P. Matteucci, P. Mazzetti et al.] // J. Virol. – 1994. – Vol. 74. – P. 10834-10837.

75. Feline immunodeficiency virus subunit vaccines that induce virus neutralizing antibodies but no protection against challenge infection / [W. Huisman, K.H. Karlas, K.H. Siebelink et al.] // Vaccine. – 1998. – Vol. 16. – P. 181-187.

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 antiviral 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.

© Волоха А.П., 2014
УДК 616.992.6.-053.2

А.П. Волоха

ХВОРОБА ЛАЙМА (КЛІЩОВИЙ БОРЕЛІОЗ) У ДІТЕЙ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) спричинюється спірохетами виду *Borrelia burgdorferi*, які переносяться кліщами. Специфічною клінічною ознакою кліщового бореліозу є мігруюча еритема. Збудник може поширюватись гематогенним шляхом і уражати різні органи та системи: шкіру, серце, нервову систему, суглоби. Виділяють три клінічні стадії захворювання: ранню локалізовану, ранню дисеміновану і пізню стадію. Лабораторним підтвердженням кліщового бореліозу є серологічна діагностика.

Для лікування хвороби Лайма застосовують антибіотики курсом від 2 до 4 тижнів, зазвичай з гарною ефективністю. Профілактика кліщового бореліозу полягає у запобіганні укусів кліщів.

Ключові слова: хвороба Лайма, кліщовий бореліоз, діти.

Етіологія. Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) вперше описана як локальний спалах артритів у м. Лайм штату Коннектикут (США) в 1975 р. Хвороба

Лайма на сьогодні – найпоширеніша хвороба, що передається кліщами у Сполучених Штатах Америки, Канаді та Європі. Ця бактерійна інфекція викликана представниками виду *Borrelia: B. burgdorferi* у Північній Америці, *B. afzelii* і *B. garinii* – в Європі та Азії.

Збудник захворювання виділений в 1981 р. В. Бургдорфером з кишечника кліща *Ixodes dammini*. Етіологічний зв'язок з хворобою Лайма встановлений вченим А. Steere, який виділив бактерію зі шкіри, крові та спинномозкової рідини хворих [1].

Борелії належать до родини спірохет, рухливі, мають джгутик, спіралеподібну форму, за морфологічними властивостями віддалено пов'язані з грам-негативними збудниками, повільно ростуть на штучних середовищах.

Геном *B. burgdorferi*, *B. afzelii* та *B. garinii* містить невеликі лінійні хромосоми і лінійні та кільцеві плазмідні. Геном *Borrelia* кодує кілька білків з біосинтетичною активністю, і для своєї життєдіяльності бактерія потребує клітини організму господаря. Борелії не виробляють токсини, але викликають інфекцію, мігруючи в тканинах. *B. burgdorferi* має 6 протеїнів зовнішньої мембрани (*outer-surface proteins*): OspA – OspF, а також джгутиковий протеїн, на які в основному розвивається імунна відповідь організму.

Епідеміологія. Хвороба Лайма – широко розповсюджена трансмісивна природно-осередкова інфекція, зустрічається переважно в лісистих місцевостях і передається через укуси інфікованих іксодових кліщів. Захворюваність хворобою Лайма стабільно зростає з моменту її відкриття в кінці 1970-х. У даний час це найчастіша хвороба, яка переноситься кліщами у Північній Америці і Європі. В Європі найбільша частота кліщового бореліозу зареєстрована в Скандинавських країнах, Німеччині, Австрії, Словенії [2].

Іксодові кліщі – єдиний вектор *B. burgdorferi*: *Ixodes scapularis* – у Сполучених Штатах Америки, *I. pacificus* – на заході Північної Америки та в Азії, *I. ricinus* – в Європі.

Цикл розвитку кліща – двохрічний (личинка, німфа, дорослий кліщ). Дорослі кліщі відкладають яйця весною, влітку з них з'являється личинка. Личинка паразитує на дрібних гризунах, які є важливим резервуаром інфекції. Наступної весни з личинки утворюється німфа, вона харчується кров'ю дрібних тварин, у тому числі і гризунів. Дорослий кліщ розвивається з німфи восени, зимує на диких тваринах, найчастіше на оленях. Кліщі можуть бути інфіковані бореліями на всіх трьох стадіях розвитку.

В лісовій місцевості та парках кліщі знаходяться на траві, низьких кущах. На тілі людини можуть пересуватися до більш ніжних ділянок шкіри (підколінні та

пахвинні ділянки, під молочними залозами). Дітей кліщі часто кусають в ділянці волосяного покриву голови, за вухами. Укус зазвичай непомітний (маленькі розміри кліщів, анестезуюча речовина в слині). При укусі збудник зі слиною інфікованого кліща потрапляє в шкіру людини.

Характерна сезонність інфекції – літо та рання осінь (личинки кліща небезпечні пізно влітку, німфи – весною та раннім літом). Пік захворюваності ранніх стадій хвороби Лайма припадає на літні місяці. Артрит та інші пізні прояви захворювання можуть виникати в будь-яку пору року.

B. burgdorferi широко розповсюджена серед диких і домашніх тварин. У диких тварин хвороба не розвивається, клінічні прояви можуть бути у собак і коней. Основний резервуар *B. burgdorferi* – гризуни (біла миша, бурундуки і полівки). Олені мають важливе значення для виживання кліщів, що передають хворобу Лайма, оскільки вони забезпечують їх харчування. Тим не менше, олені не є резервуаром борелій. Птахи переносять кліщів на інші території і сприяють поширенню інфекції.

Трансмісія *B. burgdorferi* залежить від експозиції кліща – не менше 36-48 годин [3].

Патогенез. Для підтримки свого ензоотичного циклу *B. burgdorferi* адаптувалась до існування у двох істотно різних середовищах: організмі кліща і ссавців. У кишечнику кліща на поверхні спірохети експресується зовнішній поверхневий білок OspA, в той час як OspC активується при інокуляції борелій зі слинної залози кліща в шкіру ссавців. Після укусу кліща борелії потрапляють у шкіру, можуть розповсюджуватися у межах шкіри, викликаючи мігруючу еритему та/або проникають у кров і дисемінують по кровоносних та лімфатичних судинах з ураженням різних органів і систем: шкіри, м'язів, суглобів, серця, очей, центральної нервової системи [4].

Єдиний відомий фактор вірулентності *B. burgdorferi* – поверхневий білок, які дозволяють спірохеті взаємодіяти з багатьма молекулами організму, а саме інтегринами, глікозаміногліканами, глікопротеїнами. Так, міграція борелій в шкірі та інших тканинах полегшується шляхом приєднання плазміногену і його активаторів до поверхні спірохет. Деякі види борелій уникають комплемент-опосередкованого лізису, нейтралізуючи фактор Н системи комплементу. Дисемінації збудника в крові сприяє взаємодія борелій з рецептором фібриногену на активованих тромбоцитах і рецептором вітронектину на ендотеліальних клітинах. Декорин-зв'язуючі білки А і В спірохет взаємодіють з декоріном та глікозаміногліканом колагенових волокон, що пояснює уражен-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ня мікроорганізмом колагену позаклітинного матриксу в серці, нервовій системі або суглобах.

Для контролю та ерадикації *B. burgdorferi* формується відповідь вродженого і адаптивного імунітету із залученням макрофагів та антитіло-опосередкованого фагоцитозу спірохет. Активація системи комплементу в шкірі також приводить до лізису бактерій. Макрофаги продукують прозапальні цитокіни, які спричиняють локальну запальну реакцію в тканинах. Мета адаптивної імунної відповіді – продукція специфічних опсонізуючих антитіл для ефективного фагоцитозу борелій, а також формування специфічних цитотоксичних CD8+Т-лімфоцитів. Гістологічне дослідження уражених тканин вказує на інфільтрацію лімфоцитами, макрофагами і плазматичними клітинами з розвитком ураження судин у вигляді помірного васкуліту. Незважаючи на вроджену і адаптивну імунну відповідь, *B. burgdorferi* іноді виживає в певних локусах, таких як пучки колагену у синовіальній тканині. Борелії можуть персистувати довгий час в шкірі, суглобах, нервовій системі, з ліквору їх виділя-

ли через 10 тижнів і більше після інфікування. Тим не менше, персистенція борелій в організмі імунокомпетентних хворих сумнівна при формуванні ефективної імунної відповіді. Окрім того, борелії не здатні протистояти антибактерійній терапії, оскільки вони існують в міжклітинному просторі уражених тканин організму.

Специфічні антитіла класу IgM виявляються на 3-4-му тижні захворювання, антитіла класу IgG – на 6-8-му тижні. При локальних проявах захворювання, ранньому призначенні антибіотиків специфічні антитіла можуть бути відсутні.

Оскільки *B. burgdorferi* не виробляє токсини, протеази або інші інвазивні молекули, більшість симптомів при захворюванні виникають внаслідок дії імунних механізмів організму господаря. Пізні ускладнення інфекції – результат імунної відповіді на збудника.

Клініка. Клінічні прояви хвороби Лайма залежать від стадії захворювання. Виділяють три стадії кліщового бореліозу: рання локалізована, рання дисемінована та пізня стадія (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні прояви кліщового бореліозу

Ураження органів і систем	Рання локалізована стадія	Рання дисемінована стадія	Пізня стадія
Шкіра	Мігруюча еритема	Множинна мігруюча еритема, лімфоцитоз	Атрофічний акродерматит*
Нервова система		Параліч лицьового нерву, менінгіт	Радикулоневрит*
Серце		Кардит	
М'язово-кісткова система		Міалгії, артралгії	Артрит
Очі		Кон'юнктивіт	Увеїт, іридоцикліт

* – прояви пізньої стадії хвороби Лайма у дорослих.

Рання локалізована стадія. Мігруюча еритема – основний прояв ранньої локалізованої стадії хвороби Лайма. Виникає в місці укусу кліща зазвичай на 7-14-й день (від 3 до 30 днів) після укусу у вигляді червоної плями. Найчастіше мігруюча еритема у дітей визначається в ділянці голови та шиї (25 %), кінцівок (25 %), спини (24 %), живота (9 %), у пахвинній ділянці (8 %). У дітей молодшого віку еритема частіше локалізується на шкірі голови та шиї, у дітей старшого віку – на кінцівках. За відсутності лікування еритема швидко поширюється відцентрово протягом декількох днів або тижнів, утворюється велике анулярне кільцеподібне ураження діаметром не менше 5 см, інколи досягає 70 см в діаметрі (середній діаметр – 15 см). Висипка може мати просвітлення в центрі або проявляється як суцільна пляма.

У частини хворих мігруюча еритема супроводжується свербінням або печінням, але рідко буває

болючою. Ураження інколи мають везикулярні або некротичні зміни в центрі, спричинені інтенсивною запальною реакцією. Мігруюча еритема є кільцевою, але ураження відрізняються за формою і рідко бувають ідеально круглими.

У частини хворих рання локалізована стадія асоціюється із загально-інфекційними проявами, такими як лихоманка (24 %), втома (58 %), біль голови (42 %), біль в шиї (26 %), біль у суглобах (33 %) або міалгія (16 %).

Мігруюча еритема – клінічний діагноз. Загалом серологічне тестування дітей з єдиним елементом мігруючої еритеми не рекомендують, оскільки пацієнти часто серонегативні на ранній локалізованій стадії захворювання [5].

Дані про укуси кліща. Більшість випадків хвороби Лайма виникає в результаті укусів кліщів, які залишаються невизначеними. Згідно даних проспектив-

ного дослідження, тільки 36 % із 132 дітей з хворобою Лайма у вигляді мігруючої еритеми згадали про укуси кліща за попередній місяць. Серед них ураження виникли на місці, відмінному від укусу кліща, у 38 % хворих. Отже, інфекція була передана при іншому невизначеному укусі. Таким чином, відсутність даних про укуси кліща не виключає хворобу Лайма, а дані про укуси кліща на іншій частині тіла або в минулому слід розглядати як потенційний доказ кліщового бореліозу [6].

Диференційна діагностика мігруючої еритеми включає ряд дерматологічних захворювань, які зазвичай можна відрізнити за клінічними ознаками. У разі сумніву з приводу чи є висип мігруючою еритемою, доцільно спостерігати за пацієнтом протягом 24-48 годин за умови, що пацієнт не тяжко хворий. Мігруюча еритема буде зберігатися і швидко збільшуватися в розмірах. Якщо ураження зникає через кілька днів без лікування, діагноз мігруючої еритеми як прояву кліщового бореліозу є сумнівним. У складних діагностичних випадках, не визначених після 24-48 годин спостереження, рекомендовано дослідження зразків парних сироваток крові. Мігруючу еритему при кліщовому бореліозі диференціюють з реакціями гіперчутливості на укуси кліща, нумулярною екземою, дерматомікозами, кільцеподібною грануломою та мультиформною еритемою.

Рання дисемінована стадія хвороби Лайма зазвичай розвивається через 3-10 тижнів після інюляції збудника. Близько 25 % осіб, інфікованих *B. burgdorferi*, маніфестують симптомами ранньої дисемінованої стадії хвороби. Клінічні прояви цієї стадії захворювання у дітей включають в себе множинну мігруючу еритему, параліч черепних нервів (насамперед, параліч лицьового нерва), менінгіт та кардит. Менінгорадикуліт (синдром Баннворта), який зустрічається у дорослих, у дітей з хворобою Лайма відсутній. Для ранньої дисемінованої стадії характерні системні ознаки: лихоманка (45 %), втома (80 %), біль голови (70 %), а також болі в суглобах (50 %).

Множинна мігруюча еритема є найбільш поширеним проявом ранньої дисемінованої стадії хвороби Лайма, визначається у 25 % хворих. Вторинні ураження мігруючої еритеми з'являються через кілька тижнів після укусу кліща, виникають гематогенним шляхом. Вони складаються з кількох кільцевих еритематозних елементів, схожих на первинне ураження, частіше мають округлу форму. На відміну від мігруючої еритеми в локалізовану стадію інфекції, вторинні елементи не збільшуються в розмірах, швидко зникають.

Параліч черепних нервів, особливо лицьового нерва (VII пара) – один з поширених проявів хвороби

Лайма у дітей, виникає у 3 % хворих. Про можливий етіологічний зв'язок з бореліями свідчить поява симптомів з червня по жовтень, лихоманка, біль голови і відсутність в анамнезі герпетичних уражень. Двобічний параліч лицьового нерва вважають патогномонічною ознакою хвороби Лайма. Параліч при хворобі Лайма – прояв двобічного периферичного невриту або серозного менінгіту з ураженням лицьового нерва. Параліч лицьового нерва при хворобі Лайма зазвичай проходить повністю, навіть без антибактеріальної терапії. Антибактеріальна терапія необхідна для запобігання інших проявів хвороби Лайма, насамперед, пізньої стадії інфекції [7].

Діагноз хвороби Лайма у пацієнтів з паралічем лицьового нерва без мігруючої еритеми складний, встановлюється при серологічному обстеженні. Однак, інколи результати можуть бути позитивними лише через кілька тижнів після виникнення паралічу лицьового нерва. Якщо підозрюють хворобу Лайма і початкова серологія негативна, серологічні дослідження повинні бути повторені через 3-4 тижні [8].

У дітей з паралічем черепних нервів і підозрою на менінгіт (наприклад, сильний або тривалий біль голови, ригідність потиличних м'язів) виникає потреба у проведенні спинномозкової пункції.

Менінгіт розвивається приблизно в 1 % дітей з хворобою Лайма, перебігає як серозний, подібний до ентеровірусного. При порівнянні клінічних і лабораторних особливостей бореліозного та вірусного менінгіту виявлено, що діти з менінгітом Лайма були старші за віком (середній вік 10,5 проти 5,5 років), мали довшу тривалість симптомів до встановлення діагнозу (12 днів проти 1 дня) та інші прояви кліщового бореліозу: мігруючу еритему, параліч черепних нервів. Показник нейтрофілів у спинномозковій рідині у дітей з менінгітом Лайма зазвичай < 10 %, що значно нижче, ніж у багатьох дітей з ентеровірусним менінгітом. У дітей з хворобою Лайма описані випадки невриту зорового нерва [9].

Кардит – рідкісний прояв ранньої дисемінованої стадії хвороби Лайма у дітей (0,5 %). Кардит при хворобі Лайма характеризується повною або частковою блокадою серця. Ураження серця відбувається від кількох тижнів до кількох місяців після інфікування бореліями (1-28 тижнів). Найпоширеніша клінічна ознака Лайма-кардиту – атріовентрикулярна (AV) блокада внаслідок ураження провідної системи серця, інколи супроводжується зниженням скорочувальної здатності серцевого м'яза. Ступінь AV-блокади може швидко змінюватись, прогресувати з I до II ступеня та повної AV-блокади або навпаки, іноді за лічені хвилини [4, 10].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Кардит може бути основним проявом кліщового бореліозу або поєднуватись з іншими клінічними станами: мігруючою еритемою або ураженням нервової системи. Перебіг кардиту нерідко безсимптомний, однак частина хворих скаржиться на запаморочення, непритомність, задишку, серцебиття та/або біль у грудях.

Кардит при кліщовому бореліозі зазвичай ліквідується спонтанно на тлі антибактерійної терапії, хоча інколи хворим дітям може знадобитися тимчасовий кардіостимулятор. На тлі антибактерійної терапії ознаки повної AV-блокади ліквідуються впродовж тижня, повністю прояви серцевої блокади зникають за 4-6 тижнів.

Рання дисемінована стадія хвороби Лайма інколи проявляється тільки неспецифічними симптомами (лихоманка, нездужання, міалгія). Дітям з неспецифічними симптомами без інших ознак хвороби не рекомендують серологічне обстеження на кліщовий бореліоз, оскільки позитивна прогностична цінність результатів серологічних тестів низька і більшість позитивних результатів вважають псевдопозитивними.

Пізня стадія хвороби Лайма розвивається через кілька тижнів або місяців після первинного інфікування, якщо пацієнт не отримав ефективного лікування на ранній стадії інфекції.

Артрит – найпоширеніший прояв пізньої стадії хвороби Лайма. Артрит зазвичай моно- або олігоартикулярний, з ураженням великих суглобів, найчастіше – колінних (в 80-90 % випадків). Спектр презентації Лайм-артриту досить широкий, інколи за гостротою нагадує бактерійний артрит. В більшості випадків Лайм-артрит за перебігом подібний до реактивного артриту. Лайм-артрит відзначається помірно вираженим больовим синдромом, незначним утрудненням при ходьбі, рідко супроводжується лихоманкою.

За відсутності лікування Лайм-артрит триває протягом кількох тижнів. Симптоми артриту ліквідуються навіть без антибактерійної терапії, однак у подальшому нерідко виникають рецидиви захворювання. Проміжки між рецидивами становлять від кількох тижнів до кількох місяців. Частота рецидивів поступово знижується, атаки рідшають і припиняються повністю. Вважають, що цей доброякісний варіант артриту триває не більше 5 років. У переважній більшості хворих спостерігається 1-2 епізоди артриту [11].

Тривале спостереження за 46 дітьми, включеними в первинний опис хвороби Лайма, показало, що рецидиви артриту були характерними в перші роки після початку симптомів захворювання. Ніхто з дітей

не отримав антибактерійної терапії протягом 4-х років після первинного діагнозу, більшість з них взагалі не отримала антибактерійної терапії. Тим не менше, через 10 років жодний з пацієнтів не мав проявів артрити. На сьогодні практично відсутні повідомлення про хронічний Лайм-артрит у дітей. Прогноз при Лайм-артриті для дітей, що отримали антимікробну терапію, вважається сприятливим [12].

Діагностика. Висип у вигляді мігруючої еритеми – найчутливіша і найспецифічніша клінічна ознака хвороби Лайма. У разі відсутності висипу діагностика хвороби Лайма в педіатричній практиці включає загальноклінічне і серологічне обстеження, в деяких випадках використовують молекулярну діагностику (ПЛР). За показами проводять спинномозкову пункцію і дослідження ліквору, а також дослідження синовіальної рідини [13].

Загальний аналіз крові у пацієнтів з хворобою Лайма вказує на нормальну або підвищену кількість лейкоцитів, підвищення ШОЕ. У частини хворих описані мікрогематурія і помірна протейнурія. Синовіальна рідина у пацієнтів з артритом містить 25 000-125 000 лейкоцитів/мкл, інколи з перевагою нейтрофілів. При дослідженні ліквору у пацієнтів з менінгітом визначається плеоцитоз (<1000 клітин/мкл) з переважанням лімфоцитів.

Культивування *B. burgdorferi* непрактичне, оскільки збудник росте повільно на живильних середовищах.

Серологічне обстеження є стандартом діагностики кліщового бореліозу на більш пізніх стадіях захворювання. Специфічність серологічних результатів при хворобі Лайма становить 90-95 %. Позитивне прогностичне значення тесту залежить від поширеності хвороби в даному регіоні. Відомо, що антитіла зберігаються протягом багатьох років, незважаючи на ліквідацію інфекції.

В США і Європі протягом останніх десятиліть широко застосовують двоетапний метод серологічної діагностики кліщового бореліозу, який відзначається високою специфічністю і чутливістю [3, 5].

На першому етапі специфічні антитіла визначаються скринінговим методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА). Якщо результат ІФА позитивний або сумнівний, на наступному етапі виконується імунний блот, який виявляє антитіла проти конкретних антигенів. Позитивний результат вимагає визначення не менше 3 специфічних антитіл класу IgM або 5 специфічних антитіл класу IgG. Необхідність двоетапного підходу до діагностики бореліозу із застосуванням імунного блоту для підтвердження діагнозу обумовлена великою кількіс-

тую псевдопозитивних результатів ІФА внаслідок перекресних реакцій з антитілами, що продукуються у хворих на інфекції, викликані іншими спірохетами (сифіліс, лептоспіроз), у хворих з автоімунними захворюваннями (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит) та деякими вірусними інфекціями (вітряна віспа, Епштейна-Барр вірусна інфекція). В Україні на сьогодні не використовують двоетапний метод діагностики кліщового бореліозу.

В ранню локалізовану стадію хвороби Лайма лише у третини хворих визначаються специфічні антитіла до борелій, тому при встановленні діагнозу орієнтуються на наявність висипу. Для пацієнтів без мігруючої еритеми у разі підозри на хворобу Лайма застосовують дослідження парних сироваток крові. При ранньому призначенні антибіотиків у пацієнтів з локалізованою стадією хвороби Лайма антитіла взагалі можуть не продукуватись. В ранню дисеміновану стадію кліщового бореліозу у 90 % хворих отримують позитивний результат на специфічні антитіла до борелій, в пізню стадію хвороби специфічні антитіла виявляють у всіх пацієнтів.

Показання для серологічного обстеження на специфічні антитіла до борелій (США, CDC): 1) проживання або подорож в ендемічний регіон + 2) наявність даних за укуси кліща + 3) симптоми захворювання, характерні для ранньої дисемінованої стадії бореліозу (параліч лицьового нерва, менінгіт, кардит з ознаками серцевої блокади) або пізньої стадії захворювання (артрит, нейробореліоз). Серологічне обстеження не показане пацієнтам з мігруючою еритемою, з неспецифічними симптомами (втома, міалгії, артралгії), для скринінгу безсимптомних пацієнтів в ендемічних регіонах [6].

Позитивний результат серологічного тесту на антитіла Лайма не обов'язково означає активну інфекцію. Це може відображати попередньо перенесену безсимптомну інфекцію або виліковану раніше клінічно маніфестну інфекцію. Серологічні тести не можуть бути використані для оцінки активності або діагностики рецидиву інфекції.

Полімеразна ланцюгова реакція

Дослідження ДНК *B. burgdorferi* в зразках спинномозкової або синовіальної рідини методом ПЛР в референс-лабораторії може бути додатковою інформацією для підтвердження діагнозу у серопозитивних пацієнтів. Тим не менш, позитивний результат ПЛР без серологічних даних вважають псевдопозитивним результатом. В той же час, позитивний результат ПЛР не доводить наявності у пацієнта активної інфекції, оскільки ДНК спірохет може зберігатися довгий час після їх загибелі.

Діагностика нейробореліозу ґрунтується на епідеміологічних (укус кліща), клінічних (наявність клінічних розладів, що свідчать про ураження нервової системи, характерні для кліщового бореліозу – менінгіт, параліч черепних нервів, радикулоневрит) та лабораторних даних (позитивний результат серологічного дослідження на антитіла до борелій з виявленням або без виявлення специфічних антитіл в спинномозковій рідині) [5, 14].

Лікування. Антимікробна терапія хвороби Лайма високо ефективна. В таблиці 2 представлені рекомендації по лікуванню кліщового бореліозу у дітей [5]. Дітям до 8 років не рекомендується призначення доксицикліну, оскільки він спричиняє потемніння зубної емалі. У деяких пацієнтів можливий розвиток реакції Яріша-Герксгеймера в перші 48 годин після початку лікування внаслідок лізису спірохет і вивільнення продуктів їх розпаду. Лихоманка, озноб, міалгії ліквідуються спонтанно через 1-3 дні. Нестероїдні протизапальні препарати рекомендують в лікуванні реакції Яріша-Герксгеймера, а також симптомів хвороби Лайма.

Більшість клінічних форм хвороби Лайма успішно лікуються антибактерійними препаратами, що призначаються внутрішньо. Винятком є нейробореліоз та кардит з атріовентрикулярною блокадою тяжкого ступеня, які вимагають парентерального введення антибіотиків. Для лікування хворих, яким протипоказане призначення доксицикліну або амоксициліну, перевага надається цефуроксиму.

Для лікування пацієнтів з локалізованою формою кліщового бореліозу зазвичай достатньо проведення курсу антибактерійної терапії протягом 14 днів, натомість, хворим з дисемінованою інфекцією рекомендується лікування не менше 21 дня.

Початковий курс антибактерійної терапії в лікуванні Лайм-артриту проводиться протягом 30 днів (доксициклін або амоксицилін внутрішньо) у пацієнтів без супутнього ураження нервової системи. Якщо відсутня відповідь артрити на перший курс антибактерійної терапії, повторно призначається парентеральний курс цефтриаксону або цефотаксиму на 28 днів. Якщо запалення суглобів персистує впродовж декількох місяців або років після проведеної в повному об'ємі антибактерійної терапії, при негативному результаті ПЛР в синовіальній рідині рекомендується лікування нестероїдними протизапальними препаратами або синовектомією.

Для лікування нейробореліозу застосовують парентеральний курс цефтриаксону, або цефотаксиму, або пеніциліну протягом 14-28 днів.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

На сьогодні немає чітких рекомендацій стосовно лікування безсимптомних форм інфекції, однак часто таким пацієнтам проводиться стандартний курс антибактерійної терапії. Оскільки можлива внутрішньоутробна передача борелій від вагітної до плода, вагітним жінкам також проводять стандартний курс лікування антибіотиками, за винятком доксицикліну.

Реінфекція можлива після перенесеної локалізованої форми хвороби Лайма у вигляді мігруючої еритеми, але надзвичайно рідко трапляється після дисемінованих форм захворювання.

Численні наукові повідомлення свідчать про високу ефективність лікування хвороби Лайма анти-

мікробними препаратами. Якщо лікування захворювання виявилось неефективним, слід подумати про помилкове встановлення діагнозу хвороби Лайма.

Однак, у частини хворих навіть після адекватно пролікованої хвороби можуть спостерігатись залишкові явища у вигляді слабкості, артралгій, міалгій кілька тижнів або місяців. В більшості випадків вони поступово ліквідуються і не потребують повторного призначення антибактерійних препаратів. Повторні курси антибактерійної терапії не впливають на зникнення артралгій і міалгій, нейрокогнітивних порушень, хронічної втоми.

Таблиця 2

Антибактерійна терапія кліщового бореліозу у дітей

Ранні стадії захворювання Мігруюча еритема та рання дисемінована стадія Доксициклін 4 мг/кг/день на 2 прийоми (не більше 100 мг одноразово), курс 14 днів (від 10 до 21 дня, не застосовується у дітей <8 років) або амоксацилін 50 мг/кг/день на 3 прийоми (не більше 500 мг разово), курс 14 днів (від 10 до 21 дня) Альтернативні антибактерійні препарати (якщо пацієнт не може приймати амоксицилін або доксициклін): Цефуроксим аксетил 30-50 мг/кг/день на 2 прийоми (не більше 500 мг одноразово) або еритроміцин 50 мг/кг/день на 4 прийоми (не більше 250 мг одноразово) або кларитроміцин 15 мг/кг/день на 2 прийоми (не більше 500 мг одноразово) або азитроміцин 10 мг/кг/день (не більше 500 мг одноразово) один раз на добу 7-10 днів
Параліч лицьового нерва або інших черепних нервів Лікування аналогічне мігруючій еритемі, курс 14-21 день (перевага надається доксицикліну), не рекомендується призначення кортикостероїдів.
Менінгіт Цефтриаксон 75-100 мг/кг один раз на добу (не більше 2 г одноразово) 14 днів (від 14 до 28 днів), внутрішньовенно або внутрішньом'язово, або Цефотаксим 150-200 мг/кг/добу на 3 введення внутрішньовенно (не більше 6 г одноразово), 14-28 днів або Пеніцилін 200 000-400 000 МО/кг/добу на 6 введень внутрішньовенно, 14-28 днів Кардит I або II ступінь блокади: лікування аналогічно мігруючій еритемі III ступінь блокади: лікування аналогічно менінгіту
Пізня стадія захворювання Нейробореліоз: лікування аналогічно менінгіту Артрит: початковий курс лікування 28 днів, режим лікування як при мігруючій еритемі; якщо набряк утримується більше 2 місяців або виникає рецидив – повторно аналогічний режим на курс 28 днів або парентеральне призначення цефтриаксону, або цефотаксиму, або пеніциліну на 28 днів

Профілактика. Загальний ризик зараження хворобою Лайма після укусу кліща становить приблизно 1-3 % навіть у високо ендемічних регіонах. Ризик зараження зростає, якщо кліщ знаходиться в стадії німфи і наповнений при виявленні, що вказує на знач-

ний час вигодовування, яке необхідне для передачі збудника [5, 15].

За можливості рекомендують уникати відвідування місцевостей, заражених кліщами. Якщо це неможливо, слід застосовувати запобіжні заходи: 1) носи-

ти відповідний захисний одяг (наприклад, легкі довгі штани, заправлені в шкарпетки) при вході в заражений кліщами район; 2) перевіряти на наявність кліщів після перебування у таких місцевостях, і 3) видаляти їх у найкоротші терміни. Призначення антимікробної профілактики рекомендують в ендемічних регіонах після тривалої експозиції кліща (>24 годин), або якщо знайдено налитого кров'ю кліща. З цією метою призначають одну дозу доксицикліну у дітей старше 8 років (4 мг/кг, не більше 200 мг).

Репеленти можуть забезпечити тимчасовий захист, але вони можуть викликати токсичність у дітей, якщо потрапляють на шкіру у великих дозах.

Обстеження кліщів, видалених у людей, на зараження *B. burgdorferi* не рекомендується, оскільки чутливість і специфічність цих досліджень невідомі, як і значення позитивного тесту для прогнозу розвитку інфекції у людини.

Література

1. Steer A.C. Lyme borreliosis / A.C. Steer // Harrison's Infectious Diseases, 17th ed. Casper D.L., Fauci A.S. – 2002. – P. 670-676.
2. Lyme borreliosis in Europe. 2011 / [Rizzoli A., Hauffe H.C., Carpi G. et al.] – <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19906>
3. Steer A.C. *Borrelia burgdorferi* (Lyme Disease, Lyme Borreliosis) / A.C. Steer // Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. – Churchill Livingstone, 2010. – P. 3071-3081.
4. Stechenberg B.W. *Borrelia* (Lyme disease) / B.W. Stechenberg // Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed., Feigin R.D., Cherry J.D., Demmler-Harrison G.J., Kaplan S.L. (Eds). – Saunders, Philadelphia, 2009. – P. 1802-1809.
5. Long S.S. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases / S.S. Long, L.K. Pickering, C.G. Prober. – Churchill Livingstone, 2009. – P. 940-944.
6. Shapiro E.D. Lyme disease: clinical manifestations in children / E.D. Shapiro. – 2013. – <http://www.uptodate.com>.
7. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood / [B.H. Skogman, K. Glimaker, M. Nordwall et al.] // Pediatrics. – 2012. – Vol. 130. – P. 262.
8. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency/ [L.E. Nigrovic, A.D. Thompson, A.M. Fine et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122. – e1080-e1085.

9. Validation of a clinical prediction rule to distinguish Lyme meningitis from aseptic meningitis / [K.A. Cohn, A.D. Thompson, S.S. Shah et al.] // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129, N 1. – P. 47.

10. Feder H.M.Jr. Lyme disease in children / H.M.Jr. Feder // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 22. – P. 315.

11. Tory H.O. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort / H.O. Tory, D. Zurakowski, R.P. Sundel // J. Rheumatology. – 2010. – Vol. 37. – P. 1049-1055.

12. A critical appraisal of "chronic Lyme disease" / [H.M.Jr. Feder, B.J. Johnson, S. O'Connell et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1422.

13. Diagnosis of lyme borreliosis / M.E. Aguero-Rosenfeld, G. Wang, I. Schwartz, G.P. Wormser // Clin. Microbiol. Rev. – 2005. – Vol. 18. – P. 484.

14. EFNS guidelines on the diagnosis and management of Europe an Lyme neuroborreliosis / [A. Mygland, U. Ljostada, V. Fingerled et al.] // Eur. J. Neurology. – 2010. – Vol. 17. – P. 8-16.

15. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America / [G.P. Wormser, R.J. Dattwyler, E.D. Shapiro et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43. – P. 1089.

LYME DISEASE (BORRELIOSIS) IN CHILDREN

A.P. Volokha

SUMMSRY. Lyme borreliosis is caused by spirochaetes of the Borrelia burgdorferi, which are transmitted by ticks. The most common clinical manifestation is erythema migrans. The infecting pathogen can spread to other tissues and organs and involve a patient's skin, heart, nervous system, joints. The illness has three clinical stages: early localized, early disseminated and late stage. Laboratory evidence of infection is serology. Lyme borreliosis are usually treated with antibiotics for 2-4 weeks with good efficacy. Prevention is mainly accomplished by protecting against tick bites.

Key words: Lyme disease, borreliosis, children.

Отримано 10.12.2013 р.

О.Ю. Бідованець

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ TORCH-ІНФЕКЦІЙ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) є однією із найважливіших проблем інфектології, акушерства, перинатології. Це пов'язано з роллю ВУІ у розвитку ускладнень вагітності та пологів, у формуванні перинатальної й дитячої захворюваності та смертності, відтермінованої патології дітей старшого віку. Множинність етіологічних агентів, широке розповсюдження у людській популяції персистуючих інфекцій та умовно-патогенних збудників, здатних до вертикальної передачі, переважання неспецифічних клінічних проявів, відсутність кореляції між тяжкістю інфекційного процесу в матері й ризиком розвитку ВУІ, а також яскравістю клінічних проявів у новонародженого, недосконалість діагностики зумовлюють актуальність розробки сучасної технології специфічної діагностики вроджених інфекцій, її клінічну і патоморфологічну оцінку, а також пошук ефективних схем лікування і профілактики.

У матеріалах статті представлено роль інфекцій TORCH-комплексу, зокрема тих, що належать до групи «Others», – хламідій, мікоплазм, уреаплазм.

Ключові слова: TORCH-інфекції, хламідіоз, мікоплазмоз, уреаплазмоз.

Актуальність проблеми TORCH-інфекцій пов'язана із декількома аспектами: велика поширеність їх серед дорослого та дитячого населення, простота й різноманітність у реалізації механізмів передавання, тяжкі, іноді незворотні наслідки після перенесеного захворювання, можливість внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) з подальшим розвитком вад у плоді, часто несумісних із життям, спричинення тривалого хронічного перебігу захворювань [1, 2].

Одним з основних завдань сучасної медицини є збереження здоров'я вагітної жінки та забезпечення народження здорового покоління.

Протягом останніх років спостерігається постійне збільшення частоти випадків ВУІ та збільшення їхньої ролі у формуванні акушерсько-гінекологічної патології, перинатальної й дитячої захворюваності та смертності [3]. Найближчі й віддалені наслідки ВУІ є

причиною відхилень у стані здоров'я дітей раннього віку та інвалідизації у старших вікових групах.

Згідно зі статистикою Міністерства охорони здоров'я, смертність дітей, яка обумовлена генералізованими внутрішньоутробними інфекціями, складає 18-20 %, близько 70 із 350 випадків за рік [4]. Опублікована статистика свідчить, що від 27 до 36 % дітей, народжених живими, у числі яких більше 2/3 недоношених, інфіковані внутрішньоутробно [5]. Так, доведено, що в структурі смертності новонароджених інфекційна патологія становить до 65-70 %, тобто є однією з основних причин смерті дітей першого місяця життя. Високий відсоток летальності новонароджених обумовлює важливість своєчасної діагностики й адекватного лікування перинатальних інфекцій. Серед дітей, які залишилися живими, інвалідність настає майже у 50 % випадків [1, 4]. Частка смертності від вроджених вад розвитку складає 30-35 %, не доживши до року вмирають 1850 немовлят, а взагалі в Україні більше 35000 зареєстровані із вродженими вадами.

Згідно з даними різних авторів, частота внутрішньоутробних інфекцій в структурі перинатальної смертності у Росії коливається від 10 до 37,5 %. Рівень перинатальної смертності (яка складається з ранньої неонатальної смертності та мертвонароджуваності) в Україні у півтора рази вищий, ніж у країнах ЄС та утричі вищий, ніж у Фінляндії (дані 2009 р.) [6].

Згідно з даними сучасної літератури, ВУІ посідає ще й одне з перших місць серед причин невиношування вагітностей за допомогою допоміжних репродуктивних технологій. Це створює не тільки медичні, але й соціальні проблеми у зв'язку з тим, що в багатьох випадках ці діти вимагають допомоги протягом усього життя.

Під «внутрішньоутробною інфекцією» розуміють не тільки процес поширення інфекційних агентів в організмі плоду, але й спричинені ними патофізіологічні зміни різних органів і систем, які характерні для інфекційної хвороби, що виникла анте- чи інтранатально, і яка проявляється пренатально чи після

народження. «Внутрішньоутробне інфікування» не має клінічних проявів і не завжди призводить до розвитку ВУІ. Воно проявляється тільки у проникненні в організм збудника. Відсутність захворювання у плоду при цьому пояснюється мобілізацією імунітету і захисних механізмів у системі «мати-плацента-плід» [5, 7].

Існування єдиної біологічної системи «мати-плацента-плід» служить основою для виділення в патогенезі внутрішньоутробного інфікування «материнської», «послідової» і «плідної» стадії розвитку. Стадійність визначається не тільки етапами поширення патологічного процесу із урогенітальної системи матері до тканин плода, але й черговістю включення у процес захисних і пристосувальних систем [5].

Не існує паралелізму між тяжкістю інфекційного процесу в матері й плода. Легка, мало- чи безсимптомна інфекція матері, спричинена різними інфекційними агентами, здатна викликати смерть плода чи тяжкі пошкодження його органів і систем [5]. У низці випадків, навіть при низькій частоті виявлення окремих збудників, ризик інфікування залишається високим. Так, *Neisseria gonorrhoeae* виділяється в 1 % вагітних, проте ризик інфікування плода дуже високий – 30 %, ще більший ризик інфікування плода хламідіями – від 20 до 40 %, мікоплазмами – від 20 до 50 %, вірусом герпесу – від 5 до 50 %, блідою трепоневою

– 50 %. Разом з тим, частка різних інфекцій у виникненні внутрішньоутробної патології плода різна, при цьому частота інфекційних захворювань матері не пов'язана з частотою ураження плода.

У виникненні інфекційного процесу в плода, ступеня його тяжкості, терміні появи мають значення вид збудника, його вірулентність, шляхи проникнення від матері до плода, термін вагітності, тропізм збудника до органів і тканин плода, захисні резерви матері, а також здатність плода до імунної відповіді [5].

Первинне інфікування жінки під час вагітності може призвести до її переривання в будь-який термін, виникнення фетоплацентарної недостатності, передчасних пологів та їх ускладнень (кровотеч, раннього відходження навколоплідних вод, передчасного відшарування плаценти тощо) [8, 9].

В 1971 році Андре Наміас із численної кількості інфекційних захворювань виділив групу вірусних, бактерійних та інших інфекцій, збудники яких здатні проникати через плаценту і спричиняти у дітей схожі клінічні прояви, а внаслідок цього – структурні дефекти багатьох органів і систем, зокрема центральної нервової системи. За першими буквами латинських назв інфекцій, що входять в цю групу, прийнято називати TORCH-інфекціями, або інфекціями TORCH-комплексу (табл. 1) [5].

Таблиця 1

Інфекційні фактори невиношування вагітності

T	Токсоплазмоз
O (others)	Інші інфекції: абсолютні (сифіліс, хламідіоз, ентеровірусні інфекції, гепатити А і В, гонорея, лістеріоз); ймовірні (кір, епідемічний паротит); гіпотетичні (грип А, лімфоцитарний хориомеїнінгіт, папілома-вірусна інфекція)
R	Краснуха (Rubella)
C	Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ)
H	Герпесвірусна інфекція (ГВІ)

Незважаючи на етіологічні, патогенетичні, клінічні та епідеміологічні відмінності, ці хвороби мають низьку загальних ризик.

У вагітних ці інфекції часто перебігають безсимптомно у вигляді носійства або з нечіткою клінічною симптоматикою, але це не виключає розвитку тяжкої патології у дитини. Хронічні форми інфекції можуть загострюватись під впливом таких факторів, як стрес, різні інші супутні захворювання, білкові голодування, несприятливі екологічні чинники тощо. Вони спричиняють порушення імунного статусу жінки, а сама вагітність, навіть нормальна, через гормональні зміни підвищує сприйнятливості до інфекції [10]. TORCH-

інфекції у хворій жінки часто супроводжуються різноманітними ускладненнями вагітності та пологів – нефропатією, фетоплацентарною недостатністю, мало- і багатоводдям, передчасними пологами, викиднями [1, 10-12].

Тяжкість діагностики ВУІ пов'язана із повсюдним поширенням персистуючих інфекцій та умовно-патогенних агентів серед людської популяції, неоднозначністю можливої реалізації інфекційного процесу і неспецифічністю клінічних проявів. Стійких канонів пренатальної діагностики у світі не існує [11].

На сьогодні ante- і постнатальна діагностика ВУІ проводиться із врахуванням даних анамнезу, вияв-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ленням ехографічних маркерів ВУІ та клінічної симптоматики.

Прогрес у вивченні ВУІ пов'язаний із розробкою і широким впровадженням у практику охорони здоров'я принципово нових молекулярно-діагностичних технологій – високочутливих і специфічних методів імуноферментного аналізу і генодіагностики. У зв'язку з цим оцінка сучасної специфічної діагностики ВУІ набуває особливої актуальності.

Частка ВУІ як основної причини перинатальної смертності зросла в останні роки у 3,5-4,2 разу, що пояснюється погіршенням стану здоров'я жінок репродуктивного віку до вагітності, зростанням кількості екстрагенітальних захворювань, тяжких анемії, захворювань сечостатевої системи у 2-16 разів, зниженням імунно-ендокринного статусу. Висока частота виявлення збудників ВУІ в автопсійному матеріалі від плодів і новонароджених, які загинули (66,3 %), вказує на суттєво більшу важливість інфекційної патології у розвитку перинатальної смертності порівняно з даними офіційної статистичної звітності.

ПЛР – винятково інформативний, точний і швидкий метод, який відкриває нові діагностичні можливості у визначенні ВУІ, що дозволяє виявляти широкий спектр вірусів і бактерій, у тому числі ті, які важко культивувати в одній пробі, практично у будь-якому клінічному матеріалі, в тому числі автопсійному і біопсійному. Метод ефективний для експрес-діагностики ВУІ у новонароджених, для детекції ВУІ при фето-інфантильних втратах і летальних вроджених дефектах розвитку. Етіологічна роль вірусів підтверджується наявністю альтеративно-продуктивних, фіброзно-склеротичних змін у тканинах, гігантоклітинним метаморфозом, морфологічними ознаками імунодефіцитного стану. Етіологічна верифікація інфекційних агентів при непоясненій внутрішньоматковій загибелі плода, вроджених летальних дефектах розвитку сприяє адекватній реабілітаційній терапії жінок із втратою плода в анамнезі і прогнозуванню наслідків майбутніх вагітностей.

Існують 4 шляхи внутрішньоутробного інфікування: висхідний, гематогенний, низхідний та контактний. Найчастішим є висхідне поширення зовнішньої урогенітальної інфекції, що може відбуватися за участі будь-яких агентів, включаючи різні патогенні коки, гриби, мікоплазми, хламідії, віруси простого герпесу 1-го і 2-го типів тощо.

Прогресування висхідної інфекції в ході вагітності, як правило, документується поетапним розвитком гострого запального процесу у відповідних відділах дідородною системи жінки, що визначає наступну патогенетичну схему: кольпіт (уретрит) → цервіцит →

ендометрит (децидуїт) → мембраніт плаценти → фунікуліт → ВУІ плода.

Гематогенний шлях інфікування характерний для таких вірусних захворювань вагітної, як краснуха, грип тощо, а також нерідко спостерігається при латентній формі токсоплазмозу, цитомегаловірусній, герпетичній 1-го типу та ін.

Низхідний шлях виникнення ВУІ можливий у жінок із вогнищами хронічного запалення в яєчниках і маткових трубах, обумовленого, зокрема, гонорейною, мікоплазмозом або хламідійною інфекціями. Однак у подібних випадках, як правило, є також відповідні патологічні процеси в ділянці зовнішніх статевих органів і шийки матки, які становлять першочергову небезпеку для вагітності.

Контактне інфікування плода нерідко розвивається в ході пологів, коли дитина безпосередньо стикається з контамінованими тканинами родового каналу. Подібним чином у немовлят можуть виникати гонорейні та паратрахоматозні кон'юнктивіти, хламідійні й мікоплазмозні вульвовагініти, герпетичні дерматити, а також аспіраційні бактерійні пневмонії.

Під час вагітності жінка може перенести одну чи кілька інфекцій, які можуть мати несприятливий вплив не тільки на перебіг вагітності, але й спричинити ураження плода. Щодо гострих інфекцій, таких як вітряна віспа, сифіліс, гонорея, кір, гепатит – виражена клінічна картина хвороби у матері спрощує діагностику, визначення прогнозу і вибір тактики ведення вагітної. Відносно таких інфекцій, як герпетична, цитомегаловірусна, ентеровірусна, мікоплазмоз, – вони можуть існувати у латентній персистуючій формі і їх важко діагностувати перед пологами. У цій ситуації вагітність перебігає на фоні вже існуючої інфекції, яка може стати причиною загибелі плода, народження дитини зі стійкими інвалідизуючими симптомами. У частині випадків ці причинні зв'язки настільки чіткі, що не викликають сумнівів. У більшості ж випадків не можна сказати із повною впевненістю, що інфекція під час вагітності була тим несприятливим фактором, який завдав шкоду плоду (видимий чи невидимий). Наприклад, відомо, що вірус простого герпесу може зумовити розвиток вроджених аномалій нервової системи плоду. Якщо б це відбувалося щоразу під час внутрішньоутробного розвитку плоду, то виявлення вірусу простого герпесу у жінок було б абсолютним показанням для переривання вагітності.

Виявлення факту інфікування матері ще не означає безумовного висліді вагітності й загибелі плоду чи народження дитини з психосоматичною патологією, не відповідає на питання, чи виявлені маркери є свідченням імунодефіциту або це ознака розвитку

інфекції. Це робить актуальним пошук й апробацію нових методів допологової діагностики ВУІ, таких, наприклад, як виявлення маркерів активізації герпетичної інфекції чи кількісні методи визначення масивності інфікування генітального каналу умовно-патогенними збудниками.

Глибина ураження ембріона і плоду, ступінь запальних змін в інфікованих тканинах і органах, особливості клінічної симптоматики при ВУІ новонароджених залежать від деяких факторів – властивостей збудника, масивності інфікування, зрілості плоду, стану його захисних систем, особливостей імунітету матері та ін. При цьому визначальним із них вважають термін гестаційного періоду, під час якого відбулося інфікування, і характер інфекційного процесу в матері (первинна інфекція чи реактивація латентної).

Інфекційний агент може потрапити у плаценту чи плід на будь-якому терміні гестації. Зокрема, в ембріональному триместрі вагітності виникнення будь-якого інфекційного процесу в організмі матері є серйозною загрозою для ще незрілої плаценти й ембріона, які розвиваються. У зв'язку із незавершеним формуванням матково-плацентарного бар'єру ця загроза може легко реалізуватися шляхом висхідного або гематогенного інфікування плодового міхура, що відразу веде до тяжких запальних ускладнень і раннього викидня або лежить в основі подальшої патології вагітності, зумовленої різними ембріопатіями і вадами розвитку посліду. При цьому в першому випадку етіологічним фактором зазвичай виступає різна бактерійна флора, а в другому – вірусні агенти.

У другому (фетальному) триместрі вагітності основні прояви ВУІ містять у собі:

- 1) з боку матері – ознаки хронічного цервіциту та прогресуючого ендцервікозу;
- 2) з боку посліду – ознаки запальної патології в плодових оболонках і тканинах плаценти.

Особливою проблемою є віддалені наслідки ВУІ. У більшості інфікованих новонароджених може не бути будь-яких клінічних ознак, але у подальшому можуть виникнути різні форми патології.

У системі мати – плацента – плід сума всіх патологічних і захисних реакцій спрямована на забезпечення виживання плоду навіть за несприятливих умов внутрішньоутробного розвитку. Якщо ці умови стають несумісними із подальшим існуванням плоду і постнатальним життям новонародженого, вони гинуть. ВУІ можуть бути безпосередньою причиною летального висліду. ВУІ різко порушують компенсаторно-приспосувальні механізми плоду і сприяють настанню летального висліду з інших причин (напри-

клад, від асфіксії). ВУІ призводять до передчасного переривання вагітності, передчасних пологів, народження недоношених і дітей із малою масою тіла, що збільшує захворюваність у неонатальному і постнатальному періоді. Насамкінець ВУІ проявляють тератогенний ефект, призводять до летальних вроджених аномалій, інвалідизації дітей [1].

Розглянемо дані сучасної літератури щодо впливу основних представників TORCH-комплексу на виникнення патології у вагітних і у плода/новонародженого, зокрема тих, що належать до Others.

Хламідіоз

Урогенітальний хламідіоз є однією з найпоширеніших інфекцій, що передаються статевим шляхом [13-15]. Так, реєстрована захворюваність на хламідіоз в 1,7 разу вища, ніж на гонорею, і в 7,4 разу – ніж на сифіліс. Разом з тим, дані багатьох досліджень свідчать, що урогенітальний хламідіоз спричинює до 30-40 % усієї інфекційної патології сечостатевого каналу [13, 15].

Chlamydia trachomatis – облигатний внутрішньоклітинний мікроорганізм. Наявність у клітині хламідій ДНК і РНК, низки власних метаболічних ферментних систем і здатності до вегетативного поділу дозволили остаточно вважати хламідії внутрішньоклітинними бактеріями [8]. Життєвий цикл хламідій охоплює дві різні за біологічними властивостями форми, адаптовані до позаклітинного чи внутрішньоклітинного існування [1].

Зараження відбувається статевим шляхом. Позастатева передача хламідійної інфекції (через забруднені руки, білизну, у басейні та ін.) істотного епідеміологічного значення не має, хоча її також необхідно враховувати, адже близько 30-35 % дітей у сім'ях, в яких батьки хворі на урогенітальний хламідіоз, також уражені цим збудником [7, 14].

Клінічна картина хламідійної інфекції залежить від вірулентності збудника, тривалості існування хламідій в організмі, топографії уражень, місцевих і загальних реакцій макроорганізму. Топографічно зазвичай виділяють хламідійні ураження нижнього відділу сечостатевого каналу й висхідну хламідійну інфекцію [14, 15].

Хламідійна інфекція, що локалізується в жіночих сечостатевих органах, спричиняє виникнення патології вагітності, а також стає джерелом збудників різних хламідіозів у немовлят. Під час пологів можливе інфікування немовлят хламідіями, що приблизно у 40 % випадків призводить до кон'юнктивіту й у 15 % – до пневмонії. У немовлят спостерігають також запалення середнього вуха чи інфекції носоглотки. Поряд з цим хламідійна інфекція шийки матки в

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

матері може стати причиною хоріоамніоніту. При внутрішньоутробній передачі збудника відбуваються передчасний розрив навколоплідного міхура, народження недоношеної дитини, зниження маси тіла немовлят, підвищення перинатальної захворюваності й дитячої смертності [15].

Діагностика ґрунтується на таких характерних ознаках, як зміни з боку сечостатевої системи, гарячка, ураження склер і кон'юнктив, біль у суглобах, неврологічні прояви. У мазках з уретри й цервікального каналу (краще у зішкребку, оскільки хламідії перебувають всередині клітин циліндричного епітелію), взятих відразу після менструації або під час пологів, виявляють внутрішньоклітинні включення. Чутливість методу при гострому хламідійному цервіциті становить 20-30 %, однак при хронічних формах недуги його інформативність дуже низька.

Для виділення хламідій у культурі тканин забирають матеріал із кон'юнктиви, піднебінних мигдаликів, задньої стінки глотки, уретри, вульви, а також використовують центрифугат сечі. Внутрішньоклітинні накопичення хламідій можна виявити методом прямої імунофлюоресценції (ПІФ) за допомогою специфічних моноклональних антитіл, які помічені флюоресцеїн-ізотіоціанатом. Чутливість методу досягає 85-90 %. Високу чутливість має метод полімеразної ланцюгової реакції при дослідженні зішкребків із вульви, піхви, шийки і тіла матки (виявлення ДНК збудника). Методом ПЛР визначаються не тільки живі, але й загиблі збудники. Тому контроль вилікуваності здійснюють через 1-1,5 міс., коли відбувається оновлення епітелію, повне виведення з організму нежиттєздатних хламідій і фрагментів ДНК. У випадку повторних позитивних результатів констатують неповну вилікуваність або реінфекцію. Для лабораторної діагностики використовують також виявлення антихламідійних IgM, IgA та IgG за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), у реакції зв'язування комплекменту і реакції непрямой імунофлюоресценції з групоспецифічними хламідійними антигенами [16].

Лабораторне обстеження вагітних обмежується визначенням специфічних імуноглобулінів, оскільки дослідження зішкребків і мазків з цервікального каналу не бажане через можливість провокації переривання вагітності [16].

Мікоплазмоз та уреоплазмоз

Серед збудників інфекційно-запальних захворювань уrogenітального каналу особливе місце займають мікроорганізми родини *Mycoplasmataceae* [17].

Мікоплазми є самостійною групою мікроорганізмів, яка входить у порядок *Mycoplasmales* класу *Mollicutes*. Ця родина поділяється на два роди: рід

Mycoplasma, в який входить 100 видів, і рід *Ureaplasma*, в якому нараховується 3 види.

Серед мікоплазм, які колонізують органи сечостатевої системи людини, найбільше значення мають *U. urealyticum*, *M. hominis* і *M. genitalium*. Найчастіше уrogenітальні мікоплазми виявляють в осіб із підвищеною статевою активністю. Ці види мікоплазм переважно виділяють при запальних процесах нирок, сечовивідних шляхів і статевих органів: пієлонефриті, циститі, уретриті; при вагініті, цервіциті, сальпінгіті, ендометриті, безплідді, ранніх викиднях, патології плода і новонароджених. *M. hominis* і *M. genitalium* можуть знаходитися на слизових оболонках як у міжклітинному просторі, так і в епітеліальних клітинах і сперматозоонах. Активніше мікоплазми розмножуються при внутрішньоклітинній локалізації. У процесі розвитку уrogenітального мікоплазмозу в першу чергу активуються прозапальні цитокіни, фактор некрозу пухлин (ФНП) та IL-6.

Підвищена увага до уреоплазм зумовлена високою частотою їх виявлення як від хворих на запальні процеси різної локалізації (до 80 % з маніфестним або латентним перебігом), так і від умовно здорових осіб (5-10 %) [8].

Незважаючи на неоднозначність думок дослідників про патогенну роль *M. hominis*, в етіологічній класифікації ВООЗ і синдромальній класифікації Centers for Disease Control and Prevention [18] ці мікроорганізми виділені як можливі етіологічні агенти запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ).

Питання про те, які умови є визначальними для реалізації патогенного потенціалу умовно-патогенних мікоплазм, залишається нез'ясованим. Численні дослідження свідчать про те, що про етіологічну роль вказаних збудників можна з тією чи іншою часткою вірогідності судити тільки за результатами кількісного аналізу. Вважається, що діагностичне значення має виявлення мікоплазм у концентрації більше 10^4 КУО/мл. При цьому мається на увазі, що всі штами *M. hominis* володіють однаковим патогенним потенціалом, і визначальна роль у розвитку запального захворювання належить деяким «умовам».

Основний шлях передачі мікоплазмозу – статевий. Однак інфекція може бути занесена різними предметами домашнього вжитку (ліжкова білизна), інструментарієм в акушерсько-гінекологічних кабінетах (піхвові наконечники, гумові рукавички, гінекологічні дзеркала) у разі недотримання правил його знезараження [15].

Встановлено внутрішньоутробне інфікування плода і зараження немовлят при проходженні через

інфіковані мікоплазмами пологові шляхи матері. Фактори вірулентності уреоплазм вивчені детальніше, ніж у мікоплазм. Це:

- адгезини, що мають глікопротеїнову природу і забезпечують тропність уреоплазм до епітеліальних клітин, еритроцитів, сперматозоонів;
- протеази, що розщеплюють тільки IgA людини на два фрагменти, за рахунок чого останні позбавляються здатності запобігати розвитку інфекції;
- фосфоліпази – при інфікуванні плаценти і плода гідролізують фосфоліпіди мембрани клітин плаценти і, як наслідок, активують синтез простагландинів.

Саме цей механізм їх дії може спровокувати спонтанні аборти, мертвонародження, передчасні пологи, патологію плода. Наявність уреаз призводить до гідролізу сечовини з утворенням аміаку, який зумовлює токсичний ефект і цитотоксичну дію на клітини-мішені [8].

Дані про розповсюдження урогенітального мікоплазмозу серед населення коливаються в широких межах: від 10 до 50 %, проте як моноінфекція він трапляється лише в 12-18 % випадків. У жінок з фізіологічним перебігом вагітності мікоплазми виявляються в 13-15 % випадків, тоді як за наявності ускладнень вагітності – в 48-63 %. Найчастіше мікоплазми виявляються при плацентарній недостатності (66-78 %), загрозі переривання вагітності (46-60 %), мертвонародженні (45-58 %), за наявності вад розвитку плода (42-67 %) [14].

Деякі автори вважають мікоплазми патогенами, які відповідальні за розвиток уретриту, вагініту, післяродового ендометриту, сальпінгіту, простатиту, епідидиміту, пієлонефриту, сепсису. Але, оскільки цих мікроорганізмів часто виявляють у здорових жінок, інші дослідники стверджують, що мікоплазми є комменсалами урогенітального каналу, здатні за певних умов (стрес, вагітність, порушення імунного та інтерферонового статусу, інші інфекції, зміна гормонального фону) спричиняти інфекційно-запальні процеси сечостатевої системи, частіше в асоціації з іншими патогенними чи умовно-патогенними організмами.

Незважаючи на неоднозначність думок щодо патогенної ролі *Ureaplasma spp.* і *M. hominis*, експерти ВООЗ визначили *U. urealyticum* як потенційний збудник неспецифічних негонококових уретритів у чоловіків і, ймовірно, запальних захворювань органів малого таза у жінок (WHO, 2006) [19].

Клінічна картина запального процесу, при якому виявляються мікоплазми, не має патогномонічних симптомів. Жінки найчастіше є безсимптомними носіями мікоплазм.

У новонароджених з антенатальним зараженням мікоплазмами уражаються органи дихання, зору, печінка, нирки, ЦНС, шкіра (папульозні висипання), лімфатичні вузли. Діти народжуються із малою масою тіла, затримкою внутрішньоутробного розвитку, погано набирають вагу. При гістологічному дослідженні плаценти відзначається своєрідна трансформація клітин – вони збільшуються у розмірах, у цитоплазмі є дрібні ділянки просвітлення із наявністю у них мікоплазм (мікроскопія); у базальній пластинці – ділянки некрозу і вогнищева лімфоцитарно-нейтрофільна інфільтрація, набухання ендотелію судин і його злушчування, облітерація просвіту судин [16].

Лікування

Згідно з рекомендаціями Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections (2009), для терапії хламідіозу у вагітних слід призначити амоксацилін 500 мг *per os* 3 рази/добу протягом 7 днів або еритроміцин 2 г/добу *per os* в розділених дозах протягом 7 днів, або еритроміцин 1 г/добу перорально в розділених дозах протягом 14 днів, або азитроміцин 1 г *per os* одноразово (тільки у випадку очікуваної низької комплаєнтності пацієнта) [19, 20].

Згідно з керівництвом щодо лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (*Treatment guidelines for sexually transmitted diseases*), розробленим Центром з контролю та профілактики захворювань США (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2010), при хламідійній інфекції показаний прийом азитроміцину 1 г/добу *per os* одноразово або 500 мг 3 рази/добу протягом 7 днів [19, 21].

В європейських настановах з менеджменту інфекцій, викликаних *C. trachomatis* (*European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections*, IUSTI, 2010), зазначено, що препаратами вибору при неускладнених урогенітальних інфекціях у вагітних засобом першої лінії є азитроміцин (1 г однократно), альтернативне лікування передбачає курс амоксациліну – 500 мг 4 р./добу протягом 7 днів. Джозаміцин за наявності реєстрації у країні включається у схеми лікування урогенітальної інфекції, викликаній *C. trachomatis* (500-1000 мг 2 рази/добу протягом 7 днів або іншого макроліду у відповідній дозі (винятково при інфекції, спричиненій *C. trachomatis* як єдиним збудником) [19, 22].

Згідно з настановами Російського товариства дерматовенерологів і косметологів (2012), лікування хламідійної, уреоплазмової та мікоплазмової інфекцій у вагітних передбачає прийом джозаміцину 500 мг 3 рази/добу курсом на 7-10 днів [19].

Відповідно до Наказу МОЗ України від 8.05.2009 р. № 312 «Про затвердження клінічних протоколів на-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

дання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання», виділяють такі показання до призначення лікування хламідіозу:

- підтвердження наявності очної чи генітальної інфекції, викликаной *C. trachomatis*;
- наявність інфекції, спричиненої *C. trachomatis*, у статевого партнера;
- за неможливості проведення лабораторних тестів на *C. trachomatis* у пацієнта з підтвердженою інфекцією *Neisseria gonorrhoeae*;
- за неможливості проведення лабораторних досліджень на *C. trachomatis* в осіб із клінічними ознаками хламідійної інфекції.

Разом з антибіотикотерапією хворим на ІПСШ рекомендовані ферментні препарати (вобензим, флогензим), які покращують транспорт антибіотика в осумковані вогнища інфекції, а також сприяють лізису спайок при трубному безплідді. Варто пам'ятати про доцільність призначення замісної інтерферонотерапії при уrogenітальних мікст-інфекціях до моменту утворення ендogenous інтерферону з метою профілактики розвитку автоімунних процесів [19].

Таким чином, внутрішньоутробні інфекції є однією із найважливіших проблем інфектології, акушерства, перинатології. Це пов'язано з роллю ВУІ у розвитку ускладнень вагітності та пологів, у формуванні перинатальної й дитячої захворюваності та смертності, відтермінованої патології дітей старшого віку. Множинність етіологічних агентів, широке розповсюдження у людській популяції персистуючих інфекцій та умовно-патогенних збудників, здатних до вертикальної передачі, переважання неспецифічних клінічних проявів, відсутність кореляції між тяжкістю інфекційного процесу у матері й ризиком розвитку ВУІ, а також яскравістю клінічних проявів у новонародженого, недосконалість діагностики зумовлюють актуальність розробки сучасної технології специфічної діагностики вроджених інфекцій, її клінічну і патоморфологічну оцінку, а також пошук ефективних схем лікування і профілактики.

Література

1. Посохова С.П. Прогностические критерии реализации внутриутробного инфицирования плода при недоношенной беременности и преждевременном разрыве плодных оболочек / С.П. Посохова, Е.А. Ниточко // Здоровье женщины. – 2012. – № 8. – С. 117-120.
2. Tregoning J.S. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology and Immunology / J.S. Tregoning, J. Schwarze // Clin. Microbiol. Rev. – 2010. – Vol. 23, N 1. – P. 74-98.
3. Аржанова О.Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. 53, № 1. – С. 37-41.
4. Крамарев С.О. Проблемні питання інфекційних хвороб в Україні / С.О. Крамарев // Здоров'я України. – 2007. – № 2/1. – С. 7-8.
5. Боровкова Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода / Е.И. Боровкова // Здоровье женщины. – 2013. – № 2. – С. 95-98.
6. Гінзбург В.Г. Загальні і регіональні особливості динаміки дитячої смертності в Україні: чи досягне Україна задекларованих цілей тисячоліття? / В.Г. Гінзбург // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 148-155.
7. Кулаков В.И. Плацентарная недостаточность и инфекция / В.И. Кулаков, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник. – М., 2004. – 494 с.
8. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. / За ред. В.П. Широбокова. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 952 с.
9. The official International Committee of Viruses 2012 taxonomy [Електронний ресурс]. – Режим доступу : URL: http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?msl_id=27_
10. Васильева Н.А. TORCH-інфекції і вагітність / Н.А. Васильева // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 2. – С. 5-12.
11. Юдина Е.В. Внутриутробные инфекции: как поставить диагноз плоду? / Е.В. Юдина // Пренатальная диагностика. – 2006. – Т. 3. – С. 172-183.
12. Goldenberg R. Bacterial infections common in premature babies // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 198. – P. 1-5.
13. Хміль С.В. Клініко-анамнестичні особливості хламідіозу у вагітних та ефективність комплексної терапії / С.В. Хміль, О.М. Юрчик // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2006. – №1. – С. 88-91.
14. Степаненко В.І. Сучасна терапевтична корекція вторинної імунної недостатності із залученням наномедичних технологій у комплексному лікуванні хворих на уrogenітальні інфекції / В.І. Степаненко, С.В. Іванов // Здоровье женщины. – 2012. – № 8. – С. 171-177.
15. Мавров І.І. Статеві хвороби / Мавров І.І. [пер.з рос. О. Котульська, Л. Гайда]. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 716 с.
16. Перинатальные инфекции / [Н.И. Жияев, Н.А. Васильева, Н.Н. Жияев и др.] – Тернополь: Підручники і посібники, 2011. – 320 с.
17. Кубанова А.А. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами: Клинические рекомендации / А.А. Кубанова, М.Р. Рахматулина // Вести дерматол. и венерол. – 2009. – № 3. – С. 78-82.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). – 2010. – V. 59 (RR-12). – P. 1-114.
19. Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій / Огляд конференції // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2013. – № 1 (64). – С. 23-28.
20. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections [Електронний ресурс]. – Режим доступу : URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/index-eng.php>
21. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : URL: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/STD-Treatment-2010-RR5912.pdf>

22. European guidelines for the management of Chlamydia trachomatis infections [Електронний ресурс]. – Режим доступу : URL: http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2010/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf

COURSE FEATURES OF TORCH-INFECTIONS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

O.Yu. Bidovanets

SUMMARY. Intrauterine infection is one of the biggest problems of infectology, obstetrics, perinatology. This is due to the role of IUI in the development of complications of pregnancy and childbirth in the formation of perinatal and infant morbidity and mortality, delayed pathology of older children. The multiplicity of etiologic agents widely used in the human population persistent infections and

opportunistic pathogens capable of vertical transmission, the prevalence of non-specific clinical symptoms, no correlation between the severity of infection in the mother and the risk of IUI and brightness of clinical displays in the newborn, inadequate diagnostic determine the relevance of the development of modern technology specific diagnosis of congenital infection and its clinical and pathologic evaluation and the search for effective treatment plan and prevention.

The materials of the article show the role of the infections of the TORCH-complex, in particular those, which belongs to the group «Others», – chlamydia, mycoplasma, ureaplasma.

Key words: TORCH-infections, chlamydia, mycoplasmosis, ureaplasmosis.

Отримано 20.01.2014 р.

© Шевчук Т.І., 2014
УДК 616-002.951.3

Т.І. Шевчук

ЛИЧИНКОВІ ЗООНОЗНІ ГЕЛЬМІНТОЗИ ЯК БІОЛОГІЧНА, МЕДИЧНА І СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Висвітлені питання етіології, патогенезу та клініки синдрому мігруючих личинок. Описані біологічні особливості збудників, їх життєві цикли, механізми і шляхи зараження та епідеміологія. Вказана необхідність підвищення рівня професійної підготовки майбутніх практичних лікарів, постійного розширення знань медичних працівників в галузі паразитології.

Ключові слова: гельмінтози, зоонози, синдром «Larva migrans», етіологія, патогенез, діагностика.

Гельмінтози – найпоширеніші паразитарні захворювання людини, що виникають внаслідок складних взаємовідносин між паразитом і хазяїном. Нині відомо близько 300 видів гельмінтів, які можуть спричинювати захворювання у людини. В Україні існує приблизно 30 таких видів. За даними ВООЗ, близько 2 млрд населення інвазовані різними гельмінтозами

[1]. В Європі на гельмінтози страждає кожний третій. Згідно з даними офіційної статистики, в Україні реєструють 400-600 тис. випадків гельмінтозів щороку. В останні десятиліття помітно погіршилась епідеміологічна ситуація по гельмінтозах, що обумовлено посиленням міграційних процесів як усередині країни, так і за її межами, погіршенням екологічних, соціально-економічних умов, зміною клімату, появою великої кількості бродячих собак тощо. У зв'язку з глобалізацією інфекцій все частіше реєструються екзотичні та нові інфекційні хвороби, що досі не були відомі. Повертаються старі, давно забуті інфекції [2]. В останні роки на тлі загального імунodefіциту населення відмічаються значні зміни в структурі паразитарних захворювань людини з переважанням зоонозних паразитозів [3].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Серед великої групи зоонозних гельмінтозів існують паразити, які не здатні завершувати свій життєвий цикл в організмі людини, оскільки людина не слугує для них облігатним хазяїном. Важливою особливістю зоонозів-гельмінтозів є відсутність їх контагіозності, так як людина не приймає участі в природній циркуляції збудника і стає для нього кінцевою ланкою в життєвому циклі. Як правило, гельмінти тварин проходять лише ранні стадії розвитку і, зберігаючи здатність до міграції, нерідко затримуються у тканинах впродовж тривалого часу. Синдром захворювань, обумовлений міграцією в шкірі або у внутрішніх органах личинок не властивих людині гельмінтів тварин, отримав назву «*Larva migrans*». Для нього характерна поліетіологічність, оскільки збудниками таких гельмінтозів можуть бути представники трематод, цестод і нематод. Людина є випадковим хазяїном у життєвому циклі гельмінтів тварин, тому, потрапивши до незвичайного хазяїна, вони виявляють тенденцію до міграції неприродними шляхами. Внаслідок цього значно посилюється патогенна дія збудників, оскільки личинки можуть потрапити в нетипові органи локалізації, викликаючи місцеві запальні реакції. В організмі ураженої людини личинки не досягають стадії статевої зрілості, а якщо досягають статевозрілої форми, то хазяїн не виділяє збудника в навколишнє середовище, і в цьому випадку людина не є джерелом інвазії [4, 5].

Клінічні прояви синдрому «*Larva migrans*» обумовлені активною міграцією личинок в шкірі, в підшкірній клітковині і (або) у внутрішніх органах інвазованої людини. Інвазії, викликані гельмінтами тварин, важко діагностуються, оскільки цих паразитів неможливо виявити при мікроскопічному дослідженні екскретів чи крові, тому часто діагноз ставиться при дослідженні біоптатів тканин, на основі серологічних реакцій або безпосередньо при хірургічному видаленні гельмінта з ураженого органу [6].

Встановлено, що цими видами гельмінтів людина заражається тими ж шляхами, що і специфічними для нього видами. Для личинок деяких гельмінтів характерний перкутанний шлях зараження, тобто активне проникнення через шкіру, для інших – трансмісивний за допомогою кровосисних комах, личинки третьої групи гельмінтів проковтуються із забрудненою їжею, водою або заносяться до рота руками. Крім того, існує група гельмінтів тварин, личинки яких потрапляють в організм людини при вживанні в їжу тканин іншого хазяїна [7].

Розрізняють дві форми захворювання: шкірну, що викликається личинками трематод і нематод, і вісцеральну, що спричиняється личинками цестод і нематод.

Шистосоматидний дерматит (церкаріоз) – паразитарне захворювання, що викликається личинками (церкаріями) трематоди родини *Schistosomatidae*, які у статевозрілій стадії паразитують в кровоносній системі водоплавних птахів.

На сьогодні відомо більше 20 видів сімейства шистосоматид, церкарії яких здатні проникати в шкіру людини. Частіше шистосоматидні дерматити викликаються церкаріями *Trichobilharzia ocellata* і *Trichobilharzia stagnicolae*. Яйця трихобільгарцій падають у воду з випорожненнями основного хазяїна (птахів), з них вилуплюються мірацидії, які проникають в тіло проміжного хазяїна – молюска роду *Lymnaea*, *Planorbis*, де проходить партеногенетичне розмноження і розвиток личинок до стадії церкаріїв. Церкарії виходять з організму молюска у воду і проникають через шкірні покриви птахів, де продовжується їх розвиток, і через 2 тижні в кровоносній системі основного хазяїна паразити досягають статевої зрілості.

Людина для даних гельмінтів є випадковим неспецифічним хазяїном, і личинки, що проникли перкутанним шляхом, у подальшому не розвиваються, а залишаються в шкірі і на цій стадії гинуть. Зараження людини відбувається при контакті з водою в прісних водоймах, хоча личинки шистосом морських водоплавних птахів також можуть викликати патологію. Церкарії викликають механічні пошкодження шкірних покривів і спричиняють токсичний і сенсibiliзуючий вплив на організм людини, сприяють проникненню вторинної інфекції. В місцях проникнення личинок в шкіру людини розвиваються набряки, руйнування клітин епідермісу, інфільтрати з лейкоцитів і лімфоцитів.

Через 10-15 хвилин після проникнення церкаріїв з'являється свербіж шкіри, а через годину після купання на шкірі виникають висипання, іноді можлива кропив'янка, алергічний набряк. При повторному зараженні явища дерматиту посилюються: на шкірі з'являються еритеми і червоні папули, в центрі яких можуть бути крововиливи. Папули зберігаються до 2 тижнів. Іноколи виникає набряк шкіри і міхурі.

Діагностика базується на появі характерних клінічних змін шкіри, а також на основі даних епідеміологічного анамнезу – контакт з водою, де мешкають молюски і водоплавні птахи (частіше качки): купання, риболовля, іригаційні роботи, прання білизни тощо [8].

До хвороб, що викликаються паразитуванням личинок цестод тварин, належать спарганоз і ценуроз.

Спарганоз – це захворювання, збудником якого є личинкові стадії – процеркоїди і плероцеркоїди –

цестоди *Spirometra erinacei europeii*. Характеризується ураженням очей, підшкірної клітковини і внутрішніх органів людини.

Личинкова стадія (спарган) має червоподібну форму, жовтуватого кольору, довжиною від 5 до 45 см, на передньому кінці є голівка, на якій розміщуються ботрії, личинка рухома.

Розвиток паразита проходить з участю дефінітивних, проміжних і додаткових проміжних хазяїнів. Остаточним (дефінітивним) хазяїном цієї цестоди є домашні і дикі хижі ссавці сімейства котячих і собачих, в кишечнику яких паразитує статевозріла стадія збудника. З фекаліями остаточного хазяїна яйця попадають в навколишнє середовище і розвиваються у воді в корацидії. Вільні корацидії заковтуються першим проміжним хазяїном – прісноводними рачками-циклопами роду *Cyclops* та ін., в організмі яких через три тижні утворюються процеркоїди. Інвазовані рачки заковтуються другим проміжним хазяїном: амфібіями, зміями, птахами, гризунами, кабанам, в організмі яких процеркоїди проникають через стінку кишки і током крові розносяться у різні органи і тканини, де перетворюються в плероцеркоїдів. При обстеженні туш диких кабанів плероцеркоїди спірометр виявляли в міжм'язових прошарках, під фасціями м'язів, в порожнинах тіла, підшкірній клітковині вздовж хребта [9]. Для завершення циклу розвитку паразита другого проміжного хазяїна поїдає остаточний – м'ясоїдні хижаки (собака, вовк, лисиця, песець), в тонкій кишці яких на 11-14-й день паразити досягають статевої зрілості.

Людина для спарганума є випадковим хазяїном і біологічним тупиком у життєвому циклі. Зараження людини спарганозом може відбуватись при контакті з водою, що веде до ураження шкіри, підшкірної клітковини і м'язів. У випадках поїдання недостатньо термічно обробленого м'яса інвазованих змій, жаб чи птахів плероцеркоїди потрапляють в шлунково-кишковий тракт і спричиняють розвиток вісцерального спарганозу. Зараження можливе, коли для лікування захворювань шкіри в деяких країнах використовують м'язові тканини амфібій, рептилій з плероцеркоїдами, які можуть проникати в організм людини [10]. Паразитовання спарганумів супроводжується розвитком запальних реакцій в місцях їх локалізації і алергічними проявами. Паразити покриваються сполучнотканинною капсулою, утворюючи щільні вузлики. Гельмінти стискають оточуючі тканини, судини, нерви, що призводить до дистрофічних і некротичних процесів.

Найчастіше уражаються очі, особливо повіки. Виникає значний набряк повік, які стають пастозни-

ми, малорухомими; супроводжується зудом і висипанням. Можливий розвиток кон'юнктивальної форми при локалізації збудника під слизовою оболонкою. При цьому спостерігається набряк кон'юнктиви, світлобоязнь, блефароспазм, пізніше в товщі слизової облонки утворюється вузлик розміром з фасолину, в якому можна виявити личинку паразита. Орбітальна форма виникає при локалізації паразита в очниці, що супроводжується запальним екзофтальмом, ураженням рогівки, набряком очниці, а іноді здавленням зорового нерва. Личинки можуть уражати внутрішні органи: головний мозок, серце, легені, нирки та інші органи.

Для діагностики приймають до уваги епідеміологічний анамнез і клінічну симптоматику. Остаточний діагноз ставиться при виявленні личинки, видаленої хірургічним шляхом.

Анкілостомідозний дерматит – ураження шкіри у людини, обумовлені личинками анкілостом тварин, собак і кішок: *Ancylostoma braziliense*, *A. caninum*, *A. ceylanicum*.

Людина заражається при контакті з ґрунтом, забрудненим фекаліями тварин. Інвазивною стадією для людини є личинка. При проникненні личинок через шкіру, частіше за все в області нижніх кінцівок, розвивається дерматит, що супроводжується еритемою, набряком, свербіжем шкіри. Інколи можлива субфебрильна температура, висипання по ходу руху личинок, еозинофілія в периферичній крові. Личинки можуть рухатися під шкірою від кількох міліметрів до кількох сантиметрів у день. Локалізація личинок гельмінтів обмежується, як правило, шкірою, де вони і гинуть. Описані випадки, коли личинки мігрували від стопи до пахово-стегнової складки за 5-6 днів [11].

Діагностичним тестом слід вважати наявність повзучого внутрішньошкірного вогнища ураження лінійної форми, що супроводжується сверблячкою і, можливо, висипаннями, а також епідеміологічні дані: можливий контакт з пісчаним ґрунтом, забрудненим фекаліями котів чи собак. При гістологічному дослідженні виявити мігруючих личинок важко, хоча описані випадки хірургічного видалення личинок і подальшого мікроскопічного дослідження біопсійного матеріалу з виявленням збудників та еозинофільних інфільтратів [12].

Токсокароз – личинковий, хронічний тканинний гельмінтоз, що викликається міграцією в організмі людини личинок гельмінтів собак *Toxocara canis*, і характеризується тривалим і рецидивуючим перебігом, поліморфізмом клінічних проявів, переважним ураженням внутрішніх органів і очей.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Збудник токсокарозу людини – *Toxocara canis*, належить до класу власне круглих червів. Широкому поширенню токсокарозу серед тварин сприяє досконалий механізм передачі збудника, при якому поєднуються основний (по схемі: собака – ґрунт – собака), внутрішньоутробний (зараження плода через плаценту), трансматеринний (передача личинок від самки щенят з молоком) і зараження через паратенічного (резервуарного) хазяїна, яким можуть бути гризуни, свині, вівці, птахи.

Токсокароз – зооноз з фекально-оральним механізмом передачі. Джерелом інвазії для людей є собаки, які виділяють яйця збудника з фекаліями у навколишнє середовище. Зараження людини відбувається при проковтуванні яєць гельмінта з продуктами харчування і водою. Люди не можуть бути джерелом інвазії, так як в організмі людини дорослі особини з личинок не утворюються і яйця не виділяються [13].

В кишечнику людини з яєць виходять личинки розміром 0,1-0,2 мм. Вони проникають через стінку кишки в кровоносні судини і мігрують в печінку, легені, очі, селезінку, скелетні м'язи, головний мозок, міокард, підшлункову залозу, лімфатичні вузли та інші органи. Мігруючі личинки пошкоджують тканини і сенсibilізують організм людини продуктами обміну, викликаючи розвиток алергічних реакцій, внаслідок чого в різних органах, в місцях осідання личинок, утворюються гранульоми. Вони складаються з еозинофілів, нейтрофілів, лімфоїдних і епітеліальних клітин, гістіоцитів і макрофагів. В центрі гранульоми виникає зона некрозу. Частина личинок в гранульомах гине, а деякі здатні періодично активуватися і продовжувати міграцію, що призводить до рецидиву хвороби.

Виділяють вісцеральну форму токсокарозу, при якій уражуються органи дихання, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи, міокард; токсокароз центральної нервової системи, токсокароз очей, дисемінований токсокароз.

Біля 13 % випадків захворювання перебігає безсимптомно. В більшості випадків відмічається субклінічний перебіг, при якому хворі скаржаться на болі в животі, порушення сну, кашель. Характер і ступінь прояву хвороби залежить від інтенсивності зараження і місця локалізації. Основними клінічними проявами при ураженні легень будуть симптоми бронхіту, часто з астматичним компонентом; при локалізації гранульом в стінці тонкої кишки – здуття живота, болі в животі, нудота, блювання, проноси; при ураженні печінки – болі в правому підбер'ї, збільшення печінки; при виникненні патологічного процесу в центральній нервовій системі – судоми, атаксії, парези, паралічі, епілептиформні напади.

Очна форма токсокарозу проявляється розвитком солітарної гранульоми в задньому відділі ока або хронічного ендoftальміту. Це призводить до зниження гостроти зору, випадіння частини поля зору, сліпоти [14, 15].

Перебіг токсокарозу супроводжується субфебрилітетом, анемією, тривалим лейкоцитозом, еозинофілією, підвищенням ШОЕ, гіпер- γ -глобулінемією, підвищенням рівня IgA, IgE.

Часто хворіють діти. В більшості випадків у них виявляють неврологічні розлади у вигляді неврозодібних станів з гіперкінезами, порушення сну, фебрильні судоми; лімфаденопатію, гепатомегалію, еозинофілію, ураження легень і шлунково-кишкового тракту [16, 17].

Прижиттєвий діагноз токсокарозу можливий при дослідженні біопсійного матеріалу з виявленням в тканинах личинок токсокар. Враховують стійку і тривалу еозинофілію, епіданамнез, клінічну симптоматику, а також визначення протитоксокарозних антитіл імуноферментним методом.

Враховуючи багатогранність імунної відповіді при токсокарозі важливо розрізняти інвазивні форми від анамнестичної сенсibilізації. Для цього необхідно визначати IgG, IgE, IgA і сенсibilізацію гранулоцитів і лімфоцитів до антигенів токсокар [18].

Анізакідоз – це група личинкових зоонозних гельмінтозів з токсико-алергічними проявами і ураженням шлунково-кишкового тракту. Збудниками хвороби є личинки нематод сімейства *Anisakidae*. Серед них личинкові форми *Anisakis simplex* стоять на першому місці за частотою випадків реєстрації у людини і за тяжкістю перебігу хвороби.

Кінцевим облігатним хазяїном анізакід, личинки яких патогенні для людини, є морські ссавці, в кишках яких паразитують статевозрілі особини. Яйця збудників виділяються з фекаліями у воду, де перетворюються в личинки, яких заковтують проміжні хазяї – різні морські ракоподібні, яких, у свою чергу, поїдають риби. Кінцевий хазяїн заражається, поїдаючи рибу, яка є резервуарним хазяїном.

Зараження людини відбувається при вживанні в їжу недостатньо обробленої риби, в м'язах якої знаходяться личинки. Часто анізакідоз зустрічається на територіях, де розвинена рибна промисловість, і населення звикло споживати в їжу сиру або малосолену рибу. В організмі людини личинки не досягають статевої зрілості. У 90 % випадків збудник локалізується в шлунку, а також може локалізуватись в кишечнику та інших внутрішніх органах, викликаючи вісцеральну форму синдрому «*Larva migrans*».

В більшості випадків хворі скаржаться на біль в епігастрії, що не залежить від прийому їжі, нудоту, блювання, відчуття гіркоти в роті, метеоризм, іноді висипання на шкірі, болі в суглобах.

При фіброгастроскопії виявляють ерозивні зміни слизової оболонки шлунка, набряк слизової оболонки, дифузну гіперемію, посилену перистальтику, а також можна виявити личинки гельмінтів, які головним кінцем проникають в слизову оболонку, і видалити їх за допомогою ендоскопа. Морфологічні особливості гельмінтів, що видалили з шлунка хворих: довжина 19,8-20,2 мм, ширина 0,14-0,15 мм, головний кінець озброєний зубцем, мають зачаткові губи, помітні два крупних головних сосочки [19, 20].

Гнатостомоз – личинковий біогельмінтоз, який проявляється ураженням шкіри, легень, печінки, очей та інших органів. Збудником гнатостомозу є *Gnathostoma spinigerum*, представник класу нематод.

Остаточним хазяїном є домашні та дикі тварини родини котячих, собачих, а також свині. Яйця збудника виділяються в навколишнє середовище і продовжують свій розвиток у воді в організмі рачків-циклопів, яких можуть проковтувати риби, рептилії, амфібії, які є резервуарними хазяїнами. Їх можуть поїдати інші хижаки: риби, птахи. Цикл розвитку завершується, якщо личинки по харчових ланцюгах попадуть до остаточного хазяїна.

Людина заражається при питті сирій нефільтрованої води з інвазованими циклопами або при вживанні їжу недостатньо термічно обробленої риби, рептилій і амфібій, заражених личинками гнатостом [21].

В організмі людини личинки здійснюють міграцію, потрапляючи в підшкірну клітковину, печінку, легені, мозок та інші органи, де викликають запальні процеси і утворення гранульом. Можливий розвиток бронхопневмонії, еозинофільного радикуломієлонеуриту; при локалізації личинок в головному мозку можливі летальні наслідки.

Діагноз ставиться при виявленні личинок гнатостом в підшкірних вузлах і інших біопсійних препаратах, а також використовують серологічні методи.

Таким чином, в умовах погіршення епідеміологічної ситуації відносно більшості гельмінтозів в Україні і в світі, в цілому вивчення морфофункціональних особливостей збудників, їх біології, життєвих циклів, шляхів зараження є досить актуальним. Адже на сьогодні залишаються недостатньо вивченими особливості імунної відповіді при гельмінтозах, слабо розкриті деякі питання патогенезу органних і системних порушень.

Перспективним в цьому напрямку є удосконалення методів викладання медичної паразитології сту-

дентам-медикам, розширення знань в цій галузі серед медичних працівників, розробка комплексних національних програм по боротьбі, діагностиці і профілактиці паразитарних захворювань у людей і тварин, ветеринарний нагляд за домашніми і сільськогосподарськими тваринами.

Література

1. Охотникова Е.Н. Нематодозы: глистные инвазии в детской практике / Е.Н. Охотникова, Е.В. Шарикадзе // Мистецтво лікування. – 2012. – № 1. – С. 3-8.
2. Андрейчин М.А. Медична допомога інфекційним хворим в Україні: проблеми і шляхи їх розв'язання / М.А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 1. – С. 5-8.
3. Бодня Е.И. Забытые зоонозы / Е.И. Бодня // Сучасні інфекції. – 2010. – № 4. – С. 4-15.
4. Поляков В.Е. Гельминтозы у детей и подростков / В.Е. Поляков, А.Я. Лысенко. – М.: Медицина, 2003. – 256 с.
5. Токмалаев А.К. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы / А.К. Токмалаев, Г.М. Кожевникова. – М.: ООО «МИА», 2010. – 432 с.
6. Бодня К.І. Дирофіляріоз в Україні / К.І. Бодня // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 2. – С. 76-82.
7. Лукшина Р.Г. Паразитарные болезни человека / Р.Г. Лукшина, И.М. Локтева, Т.Н. Павликовская. – 2-е изд., перераб. и доп. – Х: Издательский дом «ИНЖЭК», 2005. – 472 с.
8. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): Руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – СПб: Фолиант, 2006. – 592 с.
9. Спирометроз (спарганоз) животных и человека / [В.П. Сергиев, В.В. Горохов, А.В. Успенский и др.] // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2003. – № 3. – С. 56-60.
10. Шималов В.В. Спирометроз и спарганоз и другие дифиллоботриозы в Республике Беларусь, их медицинское значение / В.В. Шималов // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2009. – № 3. – С. 48-52.
11. Туйнов В.Б. Кожная форма синдрома larva migrans (клинический случай) / В.Б. Туйнов, Е.А. Чебакина, О.Н. Домашенко // Сучасні інфекції. – 2010. – № 1. – С. 87-88.
12. Purdy K.S. Cutaneous larva migrans / K.S. Purdy, R.G. Langley // The Lancet. – 2011. – Vol. 377, Issue 9781. – P. 1948.
13. Бодня Е.И. Токсокароз – паразитарное заболевание животных и человека / Е.И. Бодня, Т.Н. Замазий // Мистецтво лікування. – 2006. – № 6. – С. 57-59.
14. Otranto D. Zoonotic helminths affecting the human eye / D. Otranto, M.L. Eberhard // Parasites & Vectors. – 2011. – Vol. 4, N 41. – P. 34-40.
15. Ginliari G.P. Surgical treatment of ocular toxocariasis: anatomic and functional results in 45 patients / G.P. Ginliari, G. Ramirez, R.T. Corter // Eur. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 21, N 4. – P. 490-494.
16. Васюкова М.М. Тактика лікаря щодо діагностики та лікування токсокарозу в дітей (клінічні спостереження) / М.М. Васюкова // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 6. – С. 97-100.
17. Юхименко Г.Г. Токсокароз у дітей / Г.Г. Юхименко, В.Г. Майданник // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2012. – Том 2, № 1. – С. 124-134.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

18. Титова Н.Д. Клиническое значение спектра антител и клеточной сенсibilизации к антигенам токсокар у детей с аллергическими заболеваниями / Н.Д. Титова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т 90, № 2. – С. 46-51.

19. Соловьева Г.Ф. Два случая обнаружения личинок *Anisakis simplex* в желудке у человека / Г.Ф. Соловьева, Н.А. Таран // Известия ТИНРО (Тихоокеанского научно-исследовательского рыбохозяйственного центра). – 2000. – Т. 127, № 1-2. – С. 590-592.

20. Добряков Е.Ю. Анизакидоз у людей в Приморском крае / Е.Ю. Добряков, А.В. Ермоленко // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2008. – № 4. – С. 11-14.

21. Cardia D.F.F. Zoonotic helminthiasis transmitted by the inadequate consumption of fishes / D.F.F. Cardia, K.D.S. Bresciani // Veterinaria e Zootecnia. – 2012. – Vol. 19, N 1. – P. 755-765.

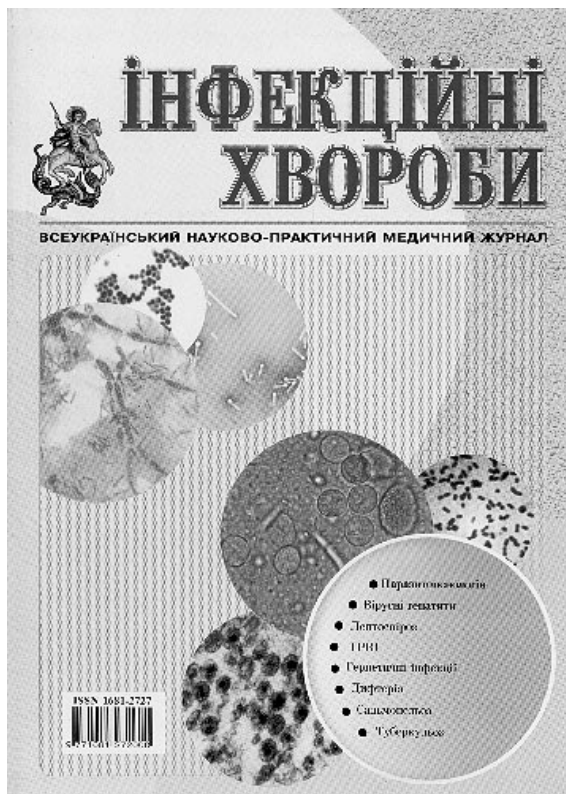
LARVAL ZOONOTIC HELMINTHIASIS AS BIOLOGICAL, MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM

T.I. Shevchuk

SUMMARY. *This article has such matters as question of etiology, pathogenesis and clinical syndrome of migratory larvae. Here is description of biological characteristics of agents, their life cycles, mechanisms of infections and epidemiology. Indicated necessity of increasing level professional training of future practical doctors and constantly expand knowledge of medical professionals in parasitology.*

Key words: *helminthiasis, zoonosis, syndrome «Larva migrans», etiology, pathogenesis, diagnosis.*

Отримано 18.06.2013 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»

© Рябоконь Ю.Ю., Іпатова Д.П., 2014
УДК 616.36-002.2-022.6:616.24-018-002.17-02

Ю.Ю. Рябоконь, Д.П. Іпатова

ФІБРОЗУЮЧИЙ АЛЬВЕОЛІТ ЯК ПОЗАПЕЧІНКОВИЙ ПРОЯВ В УМОВАХ СИСТЕМНОСТІ УРАЖЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНІЙ НСV-ІНФЕКЦІЇ

Запорізький державний медичний університет

В роботі проаналізовано дані літератури щодо розвитку HCV-асоційованого фіброзуючого альвеоліту та наведено власне клінічне спостереження. В сучасній науковій літературі представлені серо-епідеміологічні та вірусологічні докази ролі HCV у розвитку фіброзуючого альвеоліту, висвітлені певні підходи до діагностики, однак дані щодо частоти розвитку цього позапечінкового ускладнення суперечливі. Власне клінічне спостереження демонструє розвиток HCV-асоційованого фіброзуючого альвеоліту у пацієнта 31 року на тлі тривалого перебігу хронічного гепатиту С. Ураження легень в даному випадку проявилось на тлі прогресуючого фіброзу печінки та системності уражень з розвитком криоглобулінемічного синдрому з наявністю геморагічного васкуліту.

Ключові слова: хронічний гепатит С, позапечінкові прояви, фіброзуючий альвеоліт.

Особливістю хронічного гепатиту С (ХГС) є надзвичайно висока частота формування позапечінкових (ПП) проявів, насамперед змішаної криоглобулінемії (КГЕ), роль HCV в розвитку якої як провідного етіологічного чинника є доведеною [1, 2]. В сучасній літературі обговорюються також ряд рідких ПП проявів HCV-інфекції, зокрема фіброзуючий альвеоліт [3, 4].

Мета роботи – проаналізувати дані сучасної літератури щодо HCV-асоційованого фіброзуючого альвеоліту та навести власне клінічне спостереження.

Згідно з даними сучасної літератури [5, 6], в розвитку ПП проявів основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею. Доказаною є можливість низького рівня реплікації HCV в тканинах нелімфоїдного походження, зокрема в ендотелії судин, що дозволяє обговорювати можливість прямої дії вірусу [7]. Проте головне значення в розвитку ПП проявів ХГС має лімфотропність HCV, внаслідок чого має місце монотипна поліклональна проліферація В-лімфоцитів з підвищеною продукцією аутоантитіл, формуванням імунних

комплексів, а також змішаних криоглобулінів. Все це створює субстрат імунопатологічних реакцій, які є основою ПП уражень [8]. Роль HCV як провідного етіологічного чинника розвитку змішаної КГЕ підтверджено виявленням антигенів вірусу й HCV-RNA в криопрециптатах, а також в уражених васкулітом органах [9]. Дані сучасної літератури свідчать, що не існує органу або системи, які не могли б бути залученими в патологічний процес при HCV-асоційованій змішаній КГЕ [10]. Закономірним є розвиток КГЕ-васкуліту з ураженням шкіри, м'язів, нирок, а також залученням в процес легень [11].

Фіброзуючий альвеоліт належить до числа ПП проявів, які відносно рідко описуються в літературі. Статистичні дані щодо частоти реєстрації цього прояву досить різні. За даними російських авторів [11], частота розвитку фіброзуючого альвеоліту складає 0,4 % серед хворих на ХГС; за даними італійських дослідників [12], цей показник складає 13-14 %, що значно перевищує частоту розвитку фіброзуючого альвеоліту в загальній популяції.

Роль HCV у формуванні фіброзуючого альвеоліту підтверджує виявлення HCV-RNA в біоптатах легень [13, 14], при цьому дослідники звертають увагу на виявлення у всіх хворих на ХГС з фіброзуючим альвеолітом змішаної КГЕ та інших ПП проявів. Результати серо-епідеміологічних досліджень також свідчать про роль HCV в розвитку фіброзуючого альвеоліту. За даними японських вчених [15], anti-HCV виявляються позитивними у 28,8 % хворих з ідіопатичним фіброзом легень проти 3,6 % групи контролю, що зіставлені за віком.

В ряді досліджень [16, 17] показано, що HCV відіграє роль не лише в формуванні фіброзу печінки, але й втягує в патологічний процес інтерстицій легень. Існує чіткий зв'язок між стадією фіброзу печінки та ступенем ураження інтерстицію легень у HCV-інфікованих пацієнтів [18], тому визначення ступеня фіброзу печінки має значення для прогнозування ризику появи інтерстиційних змін у легенях [19]. Патогенетичні механізми роз-

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

витку фіброзуючого альвеоліту є маловивченими. Сучасна гіпотеза пояснює його розвиток як наслідок порушення регенерації альвеолоцитів після пошкодження. Патологічний процес запускається пошкодженням альвеолоцитів з підвищеною схильністю до апоптозу й характеризується міграцією та проліферацією фіброblastів й міофіброblastів. Пригнічення апоптозу міофіброblastів та висока активність цитокінів, які стимулюють пневмофіброз, зокрема трансформуючого фактору росту 1β , туморнекротизуючого фактору α , інсуліноподібного фактору росту, призводить до прогресуючого пневмофіброзу. Внаслідок цих змін відбувається ремоделювання позаклітинного матриксу, включаючи деструкцію базальної мембрани, ангиогенез та фіброз [20].

Для оцінки виразності інтерстиційного фіброзу в сучасних дослідженнях використовують різні методи. Хірургічна біопсія легень вважається «золотим стандартом». Морфологічна картина відповідає інтерстиційній пневмонії. Провідними ознаками є щільний фіброз легеневої паренхіми, неомогенний тип розповсюдження морфологічних змін та втягнення в патологічний процес периферичної частини ацинуса. Гетерогенність ураження паренхіми проявляється наявністю незмінених легеневої паренхіми, вогнищ інтерстиціального запалення, фіброзу та «стільникових» змін [21]. Проте суттєвими недоліками хірургічної біопсії легень є інвазивність методу, неможливість неодноразового використання, наявність у високому відсотку випадків протипоказань внаслідок тяжкості стану пацієнтів. Тому на сьогодні хірургічну біопсію легень рекомендують лише у випадках з атиповими клінічними й рентгенологічними ознаками фіброзуючого альвеоліту.

Особливе значення в підтвердженні діагнозу фіброзуючого альвеоліту відіграють рентгенографічне дослідження та комп'ютерна томографія, оскільки поява рентгенологічних симптомів, як правило, співпадає з маніфестацією провідної клінічної ознаки – задухи. Зміни на рентгенограмі та комп'ютерній томограмі характеризуються появою додаткових елементів легеневого малюнку, втратою чіткості. При прогресуванні фіброзу легень з'являються сітчатість й тяжистість легеневого малюнку до периферії легень. На стадії «стільникових легень» перебудова легеневого малюнку стає більш вираженою, формуються дрібнопухирчасті здуття, які проявляються пористою деформацією легеневого малюнку. Ділянки зниженої прозорості легеневої тканини по типу «матового скла» є типовими для десквамативної форми [22].

Дослідження функції зовнішнього дихання – додатковий метод діагностики фіброзуючого альвеоліту, проте є незамінним для динамічного спостереження за хво-

рими. При прогресуванні легеневого фіброзу формується класичний рестриктивний синдром, який проявляється дифузійними порушеннями, збільшенням ригідності тканини легень, гіпоксемією та зменшенням статичних об'ємів. За результатами спірометрії у хворих на ХГС зниження функціональної життєвої ємкості легень відзначається практично у кожного третього пацієнта [18, 23]. Комп'ютерна томографія є більш інформативним методом в діагностиці інтерстиційного фіброзу легень, ніж функціональні легеневі проби [18, 19]. У 46,6 % хворих на ХГС відзначається наявність інтерстиційних змін в легенях слабого ступеня виразності, що свідчить про наявність легеневого фіброзу, тоді як зміни функціональних проб реєструються лише у кожного п'ятого хворого [19].

За результатами наших спостережень, протягом 2009-2013 років фіброзуючий альвеоліт було діагностовано в 1 (0,3 %) хворого на ХГС з 304 обстежених в умовах гепатологічного центру Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні (ЗОІКЛ). З урахуванням рідкості цього ПП прояву хронічної HCV-інфекції наводимо власне клінічне спостереження.

Хворий Г., 1981 р.н. (амбулаторна картка № 4437), звернувся в гепатологічний центр ЗОІКЛ в січні 2013 р. зі скаргами на різко виражену слабкість, швидку втомлюваність, сонливість, задуху навіть при незначному фізичному навантаженні, наявність висипу на шкірі гомілок та передпліч, періодично носові кровотечі, зниження апетиту.

З анамнезу відомо, що пацієнт раніше не хворів маніфестною формою вірусного гепатиту. В 1993 р. було проведено апендектомію. В подальшому через рік хворий відзначав тяжкість в правому підребер'ї. На той час при обстеженні було виявлено помірне підвищення показників активності АлАТ в сироватці крові та тимолової проби. Хворий був консультований в ЗОІКЛ, при обстеженні маркери вірусного гепатиту В були негативні, на жаль, тестування крові на маркери гепатиту С на той час не проводилися, тому діагноз, що був встановлений в 1994 р., – «хронічний персистуючий гепатит» й призначені гепатопротектори. Незважаючи на періодичний прийом гепатопротективних препаратів, у хворого в подальші роки зберігались вищезазначені скарги.

Вперше хворий був обстежений на маркери гепатиту С у 2002 р.: методом ІФА виявлені позитивні сумарні «anti-HCV+», методом ПЛР «HCV-RNA+», За генотип», активність АлАТ в сироватці крові була 1,55 ммоль/ (год·л). Хворому була запропонована ПБТ, однак він відмовився. В подальшому пацієнт був на диспансерному обліку у лікаря-гастроентеролога за місцем проживання: на тлі патогенетичного лікування зберігалася

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

важкість в правому підребер'ї, періодично стали виникати слабкість, зниження працездатності, з 2005 р. в гемограмі періодично реєструвалися незначно виражені лейкопенія й тромбоцитопенія.

Наступного разу хворий звернувся до гепатологічного центру ЗОІКЛ у 2008 р. та пройшов курс лікування в стаціонарі. При надходженні він скаржився на помірно виражену слабкість, швидку втомлюваність, часті носові кровотечі. При огляді відзначено субіcterичність склер, наявність поодиноких телеангіоектазій. За даними УЗД виявлено збільшення розмірів печінки на 1 см та підвищення ехогенності її паренхіми, збільшення розмірів селезінки на 2,5 см, збільшення селезінкової вени до 8 мм. В результатах лабораторних обстежень підвищення активності АлАТ до 1,6 ммоль/(год·л), показника тимолової проби до 7,5 од., в гемограмі лейкопенія $3,4 \times 10^9/\text{л}$ з лімфоцитозом 59 %, тромбоцитопенія до $125 \times 10^9/\text{л}$. Методом ПЛР «HCV-RNA» виявилася позитивною в сироватці крові. Хворому знову була пояснена необхідність дообстеження для вирішення питання призначення ПВТ, проте пацієнт знову відмовився. Після курсу патогенетичного лікування він був виписаний.

Наприкінці 2011 р. хворий став відзначати періодично появу задухи при фізичному навантаженні. Проте суттєве погіршення стану хворого сталося з листопада 2012 р.: з'явилася виражена задуха навіть при незначних фізичних навантаженнях, зокрема при ходьбі по кімнаті, значна загальна слабкість, носові кровотечі, елементи геморагічного висипу на шкірі гомілок та передпліч. В загальному аналізі крові було виявлено панцитопенію, у зв'язку з чим пацієнт був госпіталізований в гематологічне відділення Запорізької обласної клінічної лікарні (ЗОКЛ) (карта стаціонарного хворого № 21519). При обстеженні в гематологічному відділенні ЗОКЛ в грудні 2012 р. виявлено в гемограмі зниження кількості еритроцитів до $2,5 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитів до $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитів до $41 \times 10^9/\text{л}$. За результатами дослідження мієлограми відзначено, що еритропоєз має змішаний тип (нормоцитарний та макроцитарний), кількість каріоцитів збільшено, проте визрівання порушено; гранулоцитопоєз характеризувався незначним посиленням проліферації з порушенням визрівання; тромбоцитопоєз – зниженням кількості мегакаріоцитів із зниженням ступеня відшнуровування тромбоцитів (відшнуровка поодиноких гігантських тромбоцитів). При огляді хворого було звернуто увагу на наявність вираженої задухи при навіть ходьбі по палаті, наявність аускультативно жорсткого дихання, що було ослабленим над всією поверхнею легень. В стані спокою частота дихання була 20 за хвилину, однак при вставанні й ходьбі по палаті швидко збільшувалася до 30-32/хв.

Сатурація кисню, за даними пульсоксиметрії, склала 90 %, на тлі оксигенотерапії збільшувалася лише до 91-92 %. Проведення рентгенографії органів грудної клітки показало значне підсилення та деформацію легеневого малюнку за рахунок інтерстиційного компоненту з наявністю дрібної сітчастості (мал. 1).



Мал. 1. Рентгенограма легень пацієнта з HCV-асоційованим фіброзуючим альвеолітом.

Проведення комп'ютерної томографії підтвердило наявність ознак інтерстиційних змін в легенях: на тлі деформованого легеневого малюнку, переважно в базальних сегментах легень, рівномірно знижено повітряність по типу «матового скла», утолщення міжчасткових перегородок, підкресленість внутрішньочасткового інтерстиція у вигляді тонкого сітчастого малюнку. Біопсія легень не проводилася, тому що в даній клінічній ситуації ризик ускладнень при наркозі перевищував показання до проведення цієї маніпуляції. Хворий був консультований в пульмонологічному відділенні ЗОКЛ, було проведено бронхоскопію, за результатами якої виявлені атрофічні зміни; проведення мікроскопії на виявлення пневмоцист показало негативний результат. Результат тестування крові на ВІЛ-інфекцію також показав негативний результат. Було встановлено діагноз «фіброзуючий альвеоліт, десквамативно-муральна форма, підгострий перебіг» та призначено лікування глюкокортикостероїдами.

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

В січні 2013 р. хворий був консультований в гепатологічному центрі ЗОІКЛ. При огляді пацієнта шкірні покриви бліді із сірим відтінком, на шкірі грудей множинні телеангіоектазії, на шкірі верхніх та нижніх кінцівок елементи геморагічного васкуліту. При пальпації відзначено збільшення розмірів печінки на 4 см, яка мала щільну консистенцію, збільшення розмірів селезінки на 3 см. В печінкових пробах загальний білірубін в межах норми, активність АлАТ 0,64 ммоль/(год×л), показник тимолової проби 12,6 од. Функціональні ниркові проби в межах норми. В протеїнограмі: загальний білок 75 г/л, альбуміни 41 %, глобуліни: α_1 5 %, α_2 7 %, β 14 %, γ 33 %. Концентрація кріоглобулінів у сироватці крові склала 6,1 од. (референтні значення нижче 2,5 од.) при визначенні спектрофотометричним методом. За даними УЗД органів гепатобіліарної системи підтверджено збільшення розмірів печінки та селезінки, виявлено наявність дифузних змін в паренхімі печінки, збільшення розмірів селезінкової вени до 16 мм, підвищення ехогенності підшлункової залози. Методом ПЛР виявлено HCV-RNA в сироватці крові, вірусне навантаження склало $5,13 \times 10^5$ копій/мл ($1,9 \times 10^5$ МО/мл).

За результатами комплексного обстеження пацієнта в гематологічному та пульмонологічному відділеннях ЗОІКЛ, гепатологічному центрі ЗОІКЛ було встановлено діагноз: Хронічний гепатит С (HCV 3a генотип) з вираженими позапечінковими проявами імунотоксичного генезу: КГЕ-синдром, фіброзуючий альвеоліт, десквамативно-муральна форма, підгострий перебіг, легенева недостатність II ступеня. Вторинна аплазія кровотворення.

Наведене клінічне спостереження демонструє рідкий у клінічній практиці випадок ПП прояву ХГС – фіброзуючий альвеоліт, розвиток якого мав місце в умовах системності уражень при хронічній HCV-інфекції з наявністю клінічних ознак змішаної КГЕ.

Висновки

1. У сучасній науковій літературі наведені серо-епідеміологічні та вірусологічні докази ролі HCV в розвитку фіброзуючого альвеоліту, висвітлені певні підходи до діагностики, однак дані щодо частоти розвитку цього ускладнення суперечливі. Фіброзуючий альвеоліт належить до відносно рідких позапечінкових проявів хронічного гепатиту С, що частіше виникає на тлі тяжкого фіброзу печінки та наявності інших системних проявів захворювання.

2. Наведене власне клінічне спостереження демонструє розвиток HCV-асоційованого фіброзуючого альвеоліту у пацієнта 31 року на тлі тривалого перебігу хронічного гепатиту С, при цьому ураження легень маніфестувало на тлі прогресуючого фіброзу печінки та системності уражень з розвитком кріогло-

булінемічного синдрому з наявністю геморагічного васкуліту.

Література

1. Sterling R.K. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus / R.K. Sterling, S. Bralov // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2006. – Vol. 8. – P. 53-59.
2. Edgar D.C. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia / D.C. Edgar, B.D. Lynn // Kidney Internat. – 2009. – Vol. 76. – P. 818-824.
3. Spagnolo P. The complex interrelationships between chronic lung and liver disease: a review / P. Spagnolo, S. Zeuzem, L. Richeldi // J. Viral. Hepat. – 2010. – Vol. 17, N 6. – P. 381-390.
4. Witte L. Fibrosing alveolitis with hepatitis C-related cryoglobulinemia / L. Witte, J. Rupp, P. Heyer // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2008. – Vol. 133, N 14. – P. 709-712.
5. Crovatto M. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus / M. Crovatto, F. Zorat, E. Pussini // Haematologica. – 2000. – Vol. 85, N 4. – P. 356-361.
6. Guida M. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders / M. Guida, G. Delia, S. Benvestito // Leukemia. – 2002. – Vol. 10. – P. 2-10.
7. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова // Клин. гепатология. – 2005. – № 2. – С. 3-11.
8. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // Leukemia Lymphoma. – 2003. – Vol. 44. – P. 1112-1113.
9. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 78-84.
10. Мальков П.Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С (обзор) / П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 11. – С. 36-39.
11. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит / В.В. Серов, З.Г. Апросина. – М.: Медицина, 2004. – 384 с.
12. Meliconi R. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis / R. Meliconi, P. Andreone, L. Fasano // Thorax. – 1996. – Vol. 51. – P. 315-317.
13. Ferri C. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection / C. Ferri, L. La Civita, P. Fazzi // Br. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 36. – P. 360-365.
14. Brunetti G. Detection of HCV-RNA in bronchoalveolar lavage from a woman with pulmonary fibrosis / G. Brunetti, M. Delmastro, S. Nava // Respir. Med. – 2003. – Vol. 97, N 6. – P. 736-738.
15. Ueda T. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus / T. Ueda, K. Ohta, N. Suzuki // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 146. – P. 266-268.
16. Moorman J. Induction of p38 and gC1qR-dependent IL-8 expression in pulmonary fibroblasts by soluble hepatitis C core protein / J. Moorman, S. Fitzgerald, D.B. Prayther // Respiratory Research. – 2005. – Vol. 6. – P. 105.
17. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F. De Rosa // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.
18. Okutan O. Values of high-resolution computed tomography and pulmonary function tests in managements of patients with

chronic hepatitis C virus infection / O. Okutan, Z. Kartaloglu, A. Ilvan // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10. – P. 381-384.

19. Helmy N.A. Interstitial pulmonary disease in hepatitis C virus patients / N.A. Helmy, M.M. Abdelhakim, N.M. AbdelRazek // Egypt. J. Bronchology. – 2007. – Vol. 1, N 1. – P. 38-52.

20. Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy / M. Selman, E. Talmadge, E. King // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 134. – P. 136-151.

21. Corryn B. Pathology of interstitial lung disease / B. Corryn // Semin. Resp. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 15. – P. 61-76.

22. Diaz J.L. Pulmonary fibrosis, idiopathic / J.L. Diaz, D.R. Quellette // Article Last Updated. – 2008. – Mar. № 1.

23. Erturk A. Pulmonary alterations in patients with chronic HCV infection / A. Erturk, A. Tokgonul, N. Capan // Digestive and Liver Disease. – 2006. – Vol. 38. – P. 673-676.

FIBROSIS ALVEOLITIS AS EXTRAHEPATIC IMPLICATION IN THE CONDITIONS OF SYSTEMIC FEATURES AT CHRONIC HCV-INFECTION

Yu.Yu. Ryabokon, D.P. Ipatova

SUMMARY. *In work data of literature on development of the HCV associated fibrosis alveolitis are analysed*

and own clinical observation is described. In modern scientific literature the gray and epidemiological and virologic evidence of a role of HCV in development of a fibrosis alveolitis, approaches to diagnostics is produced, however data on the frequency of development of this extrahepatic implication are ambiguous. Own clinical observation shows development of the HCV associated fibrosis alveolitis in the patient of 31 years against the long course of chronic hepatitis C. The lesion of lungs in this case demonstrated against a progressing fibrosis of a liver and systemic lesions with development of a cryoglobulinemia syndrome with existence of a hemorrhagic vasculitis.

Key words: *chronic hepatitis C, extrahepatic implications, fibrosis alveolitis.*

Отримано 26.12.2013 р.

© Ходак Л.А., Браїлко В.І., 2014
УДК 616.831-002:578.835.11]-036.1

Л.А. Ходак, В.І. Браїлко

ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕНТЕРОВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Харківська медична академія післядипломної освіти, обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня

Наведено дані літератури та результати власних спостережень за хворими з ураженням нервової системи ентеровірусної етіології. Описано різні варіанти перебігу уражень нервової системи (менінгіт, енцефаліт, полірадікулонейропатія). Відображена складність діагностики серозних менінгітів на догоспітальному етапі. Обґрунтовано положення про доцільність використання ПЛР для діагностики ентеровірусної інфекції.

Ключові слова: *ентеровірусна інфекція, серозний менінгіт, енцефаліт, полінейропатія.*

Проблема ентеровірусної інфекції (ЕВІ) є актуальною для багатьох країн світу, у тому числі України [1, 2]. Зали-

шаючись малокерованою в практиці охорони здоров'я, ЕВІ займає одне з провідних місць серед інфекційних захворювань, які перебігають з ураженням нервової системи [3-5]. Продовжують реєструвати спалахи ентеровірусних менінгітів. У липні 2013 року в Росії відзначалося підвищення захворюваності населення на ЕВІ, у тому числі на серозний менінгіт. З кожним роком збільшується кількість серотипів ентеровірусів (ЕВ) людини, яких на сьогодні налічується понад 100, та розширюється спектр патологій, пов'язаної з цими збудниками [2, 6]. Причому різні типи ЕВ обумовлюють розвиток однакових клінічних симптомів, а один і той же вірус може викликати захворювання з різноманітною клінічною картиною [7, 8].

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Спалахи, пов'язані з ЕВ, відрізняються досить високою контагіозністю, в осередках інфекції хворіють від 28 до 86 % тих, хто спілкувався. До захворювання схильні люди різного віку, проте діти хворіють частіше (20-50 %).

Серед серотипів, асоційованих з епідеміями, які тривало циркулюють і найчастіше реєструються, визначають ЕСНО-9, 3, 30 та Коксаки В-5, А-9 [8, 9]. В останні роки на особливу увагу заслуговує ЕВ-71, оскільки за швидкістю поширення, здатністю викликати поліомієлітоподібні захворювання нагадує поліовірус та може стати реальним претендентом на заміщення екологічної ніши, що залишається після припинення циркуляції «дикого» поліовірусу [6, 7]. Ще більше тридцяти років тому було висловлено припущення, що при зниженні поширення поліовірусу, серйозної проблеми набудуть захворювання, обумовлені неpolіомієлітними ЕВ.

Традиційно ЕВ вважаються кишковими вірусами (за первинним місцем репродукції, здатністю до тривалої персистенції в кишечнику, переважно фекально-оральним механізмом передачі). Насправді вони здатні викликати тяжкі ураження нервової системи (менінгіти, енцефаліти, полінейропатії), тому сьогодні все ширше розглядається повітряно-крапельний шлях передачі [1, 3, 4].

Зараз як найбільш нейропатогенний неpolіомієлітний ЕВ людини розглядається ЕВ-71, для якого є більша активність крапельного механізму передачі збудника [4, 6, 7].

Аналіз досліджень останніх років показав, що серед вірусних інфекцій, які перебігають з неврологічною симптоматикою, більше ніж в половині випадків визначено ЕВ, які викликають ураження центральної та периферичної нервової системи (серозні менінгіти, енцефаліти, менінгоенцефаліти, полінейропатії, мієліти) [2, 7].

Провідне місце займає серозний менінгіт (СМ), на долю якого припадає до 70 % всіх нейроінфекцій у дітей. Щорічно захворюваність на СМ зростає [10-12].

За даними обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова, за останні 5 років (2008-2012 рр.) діагноз СМ було встановлено 548 дітям, серед яких ентеровірусна етіологія захворювання була визначена у 134 (24,5 %) хворих. Показник розшифровки в різні роки змінювався і залежав від метода ідентифікації збудника. При обстеженні серологічним та культуральним методами дослідження (2008-2010 рр.) ентеровірусна етіологія СМ була встановлена тільки в 35 (8,6 %) випадках. З впровадженням в практику метода полімеразної ланцюгової реакції (2011-2012 рр.) цей показник значно підвищився – ентеровірусний СМ було діагностовано у 99 (70,7 %) хворих. Вік дітей склав від 2 до 18 років. Переважали діти старшого віку – 367 (67 %).

Реєструвалися як спорадичні випадки, так і спалахи (у 2012 р. в п. Комсомольський Зміївського району Харківської області на ентеровірусний менінгіт перехворіло 11 дітей). Аналіз спостережень за хворими показав, що діагноз СМ на догоспітальному етапі викликає визначні діагностичні складності. Тільки 104 (19 %) дитини було направлено до стаціонару з підозрою на менінгіт, 188 (34,3 %) дітям було встановлено діагноз гостра респіраторна інфекція, 153 (27,9 %) – гостра респіраторна інфекція з гіпертермічним і менінгеальним синдромом, 71 (13,0 %) – кишкова інфекція, 32 (5,8 %) – грип. Провідними клінічними симптомами СМ були лихоманка (100,0 %), біль голови (100,0 %), блювота (90,7 %). Менінгеальний симптомокомплекс, котрий розглядався як головний діагностичний критерій СМ, спостерігався у 221 (40,3 %) хворих. У решти дітей менінгеальний синдром не був виразним або характеризувався «миготливістю» менінгеальних симптомів, а також швидко регресував на тлі стартової інфузійної терапії, що ускладнювало клінічну діагностику СМ. Тяжкість при ентеровірусних менінгітах визначалась виразністю гіпертензійного синдрому, діагностованого при ехоенцефалоскопії головного мозку. Діагностичне значення в усіх випадках мала люмбальна пункція.

Прикладом перебігу СМ є таке клінічне спостереження:

Хвора А. (історія хвороби № 8133), 5 років, надійшла до ОДІКЛ м. Харкова на другий день захворювання з діагнозом «Гостра респіраторна інфекція». З анамнезу хвороби відомо, що захворювання розпочалося гостро з підвищення температури тіла до 38 °С, болю голови, повторної блювоти (3 рази), загальної слабкості. При зверненні до дільничного педіатра було діагностовано гостру респіраторну інфекцію, призначено симптоматичне лікування. Стан не покращився, зберігався біль голови, лихоманка, слабкість, дитина госпіталізована в ОДІКЛ. Стан при надходженні до стаціонару середньотяжкий. В свідомості, до огляду негативна, температура тіла 37,8 °С. Шкіра чиста, блідо-рожева. Слизові оболонки вологі. Гіперемія задньої стінки глотки. В легенях везикулярне дихання. Тони серця ритмічні, прискорені. ЧСС 105 уд./хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені. Фізіологічні відправлення в нормі. Менінгеальні симптоми негативні. Вогнищевої неврологічної симптоматики не виявлено. Ехоенцефалоскопія – гіпертензія I ступеня. Лихоманка, біль голови, блювота, гіпертензійний синдром були підставою для проведення люмбальної пункції в зв'язку з підозрою на менінгіт. В лікворі виявлено запальні зміни (цитоз $630 \times 10^6/\text{л}$ (лімфоцити 65 %, нейтрофіли 35 %), білок 0,397 г/л, вміст глюкози та хлоридів – у межах норми). Етіологія менінгіта була уточнена шляхом виді-

лення РНК ентеровірусу методом ПЛР із проб цереброспінальної рідини та фекалій. Було встановлено діагноз: Ентеровірусна хвороба, серозний менінгіт, середньотяжкий ступінь. Після проведеного лікування (реосорбілакт, L-лізіна есцінат, актовегін в/в, ібупрофен, вітаміни гр. В) стан покращився, на 10-у добу ліквор сановано. Виписана додому в задовільному стані.

Наведене спостереження вказує на важливу клінічну особливість ентеровірусного менінгіту – відсутність менингеальних симптомів, що ускладнює діагностику цього захворювання на догоспітальному етапі. При СМ менингеальні симптоми не можуть бути опорною діагностичною ознакою. Лихоманка, біль голови, повторна блювота (триада симптомів) є показанням для проведення діагностичної люмбальної пункції.

Збігаючись з даними літератури, наші дослідження вказують на літньо-осінню сезонність ентеровірусних менінгітів, швидкість розвитку та, в більшості випадків, сприятливий перебіг захворювання.

Але може бути і затяжний перебіг захворювання, про що свідчить наступне спостереження:

Хвора П., 13 років, ушпиталена в ОДІКЛ м. Харкова на другий день захворювання з діагнозом «Гостра респіраторна інфекція з менингеальним синдромом». Скарги на підвищення температури тіла до 38,5 °С, біль голови, в очних яблуках, шиї, повторну блювоту, загальну слабкість. В анамнезі у дівчинки часті гострі респіраторні інфекції, синдром лімфаденопатії, сіалоденіт. Епіданамнез: за 7 днів до захворювання дитина відпочивала в дитячому оздоровчому таборі, купалася в річці. Стан при надходженні до стаціонару середньотяжкий, визначались сумнівні менингеальні симптоми. Ехоенцефалоскопія – гіпертензія I ступеня. В зв'язку з підозрою на менінгіт було проведено люмбальну пункцію. В лікворі виявлено запальні зміни (цитоз $684 \times 10^6/\text{л}$ (лімфоцити 79 %, нейтрофіли 21 %), білок 0,376 г/л, вміст глюкози та хлоридів – у межах норми). Клінічні аналізи крові та сечі – в межах норми. Бактеріологічні дослідження крові, ліквору, носоглоткового слизу на менінгокок, пневмокок – негативні. Етіологія менінгіта була уточнена шляхом виділення РНК ентеровірусу методом ПЛР із проб цереброспінальної рідини та фекалій. Незважаючи на проведення комплексної терапії з включенням дегідратаційної (реосорбілакт, L-лізіна есцінат), судинних та нейрометаболических препаратів у дитини зберігався біль голови, субфебрильна температура тіла. Було проведено люмбальну пункцію в динаміці, за даними якої запальні зміни зберігались (цитоз $480 \times 10^6/\text{л}$ (лімф. 82 %, нейтр. 18 %), білок 0,264 г/л, вміст глюкози та хлоридів – в межах норми). В зв'язку з відсутністю санації ліквору дитині було проведено МРТ дослідження головного мозку – патології не виявлено. Врахо-

вуючи те, що персистуючі віруси можуть сприяти затяжному перебігу основного захворювання [10], дитина обстежена на групу герпесвірусів: в лікворі збудники не були знайдені, але в крові методом ІФА виявлені специфічні антитіла (IgG до ЦМВ, ВГЛ-6) у високому титрі. Призначена специфічна протівірусна терапія (віролекс в/в), котра дозволила отримати позитивну динаміку в перебігу захворювання. На 21 добу ліквор сановано, дитина виписана додому в задовільному стані.

В даному випадку СМ ентеровірусної етіології перебігав на фоні інфікування герпесвірусами і мав затяжний перебіг, спостерігалась більш тривала санація ліквору, що необхідно враховувати при призначенні специфічної протівірусної терапії таким хворим.

Ентеровіруси також можуть уражувати речовину головного мозку, однак ентеровірусні енцефаліти зустрічаються рідко. В структурі нейроінфекцій вони складають 7-10 %. Але вони належать до найбільш загрозливих, не завжди зворотних і важко виліковних захворювань.

З 71 випадку вірусних енцефалітів, за нашими даними, за останні 5 років (2008-2012 рр.) ідентифікувати збудника вдалося у 61 (86 %) хворого. Ентеровірусна етіологія встановлена в 3 (4,2 %) випадках. Переважали енцефаліти герпесвірусної етіології.

Клінічна картина вірусних енцефалітів, незалежно від збудника, базується на поєднанні загальноінфекційних (лихоманка, інтоксикація), загальномоозкових (біль голови, блювота, судом, розлад свідомості) та вогнищевих неврологічних симптомів. За наявності запальних змін в лікворі – діагностують менінгоенцефаліт.

Розрізняють мозочкову, стовбурову і півкульну форми ентеровірусного енцефаліту.

При ураженні мозочка спостерігаються порушення статички, координації рухів, інтенційний тремор. Хворий лишається здатності стояти, сидіти, іноді тримати голову. У дітей раннього віку мозочковий синдром частіше буває ізольованим. У більш старших дітей мозочкові прояви поєднуються з синдромами іншої локалізації.

При ураженні стовбура мозку частіше відмічається бурхливий початок з порушенням свідомості, з'являється окорохова симптоматика – птоз, косоокість, диплопія, ністагм. Загрожувати життю може бульбарний синдром, проявами якого є дизартрія (порушення мовлення), дисфагія (порушення ковтання), назоламія (гнусавість голосу), до яких приєднуються розлади дихання.

Півкульна форма трапляється рідше, ніж мозочкова та стовбурова. Прояви цієї форми ентеровірусного енцефаліту – локальні напади, гострий розвиток па-

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

ралічів. Вони з'являються гостро, інсультподібно, характерні мовні порушення (афазія). При ураженні підкоркових ядер – різноманітні гіперкінези.

Клінічне спостереження за дитиною, хворою на ентеровірусний енцефаліт.

Хворий Р. (історія хвороби № 6973), 2 роки, ушпиталений до ОДІКЛ м. Харкова на другий день захворювання зі скаргами на підвищення температури тіла до 38,0 °С, виражену слабкість в лівих кінцівках, порушення ходи, в'ялість. Добу дитина знаходилась в дитячому нейрохірургічному відділенні, де нейрохірургічна патологія була виключена. Стан при надходженні до стаціонару розцінювався як тяжкий. Притомний, температура тіла 37,9 °С. Шкіра чиста, блідо-рожева. Слизові оболонки вологі. Гіперемія задньої стінки глотки. В легенях везикулярне дихання. Тони серця ритмічні, прискорені. ЧСС 128 уд./хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені. Фізіологічні відправлення в нормі. В неврологічному статусі – відсутність активних рухів у верхній та нижній кінцівках зліва, зниження м'язового тону в них. Сухожильні рефлекс з лівих кінцівок високі з розширеною зоною, визначався симптом Бабінського зліва. Менінгеальні симптоми негативні. Ехоенцефалоскопія – нормотензія. МРТ дослідження головного мозку – патології не виявлено. Для виключення запальних змін в лікворі було проведено люмбальну пункцію (цитоз $3 \times 10^6/\text{л}$ (лімф. 3, нейтр. -), білок 0,048 г/л, вміст глюкози та хлоридів – в межах норми), ліквор інтактний. Клінічні аналізи крові та сечі – в межах норми. Бактеріологічні дослідження крові, ліквору, носоглоткового слизу на менінгокок, пневмокок – негативні. Обстеження на маркери герпесвірусів – негативне. Методом ПЛР із проб цереброспінальної рідини та фекалій виділена РНК ентеровіруса. Враховуючи клініко-анамнестичні (гострий початок захворювання з підвищення температури тіла, появи вираженої слабкості в лівих кінцівках, порушення ходи, змін в неврологічному статусі (відсутність активних рухів у верхній та нижній кінцівках зліва, зниження м'язового тону в них, високі з розширеною зоною сухожильні рефлекс з лівих кінцівок, симптом Бабінського зліва) та лабораторні дані (виявлення РНК ентеровіруса методом ПЛР із проб цереброспінальної рідини та фекалій), дитині було встановлено діагноз: Ентеровірусна хвороба, енцефаліт, середньотяжкий ступінь. Проведено терапію: ІТ (реосорбілакт, фізрозчин, L-лізину есцинат, пентоксифілін), ноотропи (кальцію пантенат), вітаміни гр. В. На тлі проведеної терапії спостерігалась позитивна динаміка: температура тіла нормалізувалась, на 14 добу лівосторонній геміпарез регресував: дитина задовільно ходить, бере іграшки обома руками, об'єм рухів повний, рефлекс з верхніх і нижніх кінцівок без

різниці сторін. Дитина виписана додому в задовільному стані.

При ЕВІ можуть спостерігатися різні ураження периферичної та центральної нервової системи: полірадикулонеуропатії, менінгополірадикулонеуропатії, енцефаломієлополірадикулонеуропатії. Однак при цих синдромах провідною є полінейропатія – синдром Гійєна-Барре. Цей синдром є різновидом первинної полінейропатії (ПНП), коли уражуються не тільки периферичні нерви, але і спинномозкові корінці, в лікворі визначається білково-клітинна дисоціація.

Клінічні прояви ПНП залежать від ступеня залучення в патологічний процес рухових, чутливих та вегетативних волокон.

Початок захворювання поступовий або гострий з вираженим больовим синдромом у вигляді різноманітних його проявів – больового синдрому у кінцівках, болью вздовж нервових стовбурів, симптомів натягу й порушень чутливості у вигляді парестезій, гіпостезій, гіперестезій. Характерні наростаючі мляві, переважно дистальні парези кінцівок. Парези і паралічі, зазвичай, симетричні, сухожильні рефлекс знижені або відсутні, м'язова гіпотонія або атрофія. Нерідко приєднуються парези лицевої мускулатури, бульбарні розлади.

Протягом останніх 5 років у відділенні нейроінфекцій обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова ми спостерігали за 26 дітьми віком від 2 до 13 років з синдромом Гійєна-Барре. Переважали діти старше 5 років (77 %). Етіологія захворювання була підтверджена тільки у 6 хворих: у двох було виділено ентеровірус (7,7 %) та по одному випадку ЦМВ (3,8 %), ВГЛ-6 (3,8 %) та ВЕБ (3,8 %). Ще в одній дитині було діагностовано вакцин-асоційовану форму поліомієліту, монопарез правої нижньої кінцівки. У 20 дітей етіологічний чинник не було визначено.

Наводимо наступне клінічне спостереження.

Хворий Н., 3 років, ушпиталений до ОДІКЛ м. Харкова на другий день захворювання з діагнозом «Гостра респіраторна інфекція з кишковим синдромом». Скарги на підвищення температури тіла до 38,0 °С, біль голови, блювоту, незначні катаральні явища, одноразово рідкі випорожнення, загальну слабкість. Епіданамнез: за тиждень до захворювання дитина купалася в річці. Стан при надходженні до стаціонару середньотяжкий, в свідомості, до огляду налаштований негативно, температура тіла 36,8 °С. Шкіра чиста, блідо-рожева. Слизові оболонки вологі. Помірна гіперемія задньої стінки глотки. В легенях везикулярне дихання. Тони серця ритмічні, звучні. ЧСС 112 уд./хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені. Діурез в нормі. Менінгеальні симптоми негативні. Вогнищевої неврологічної симптоматики не виявлено. У відділенні

нейроінфекцій зберігались гарячка, біль голови, блювота. На 5-у добу від початку захворювання з'явилися біль та слабкість в нижніх кінцівках. Дитина перестала сидіти, ставати, ходити. При спробі йти з підтримкою – степаж. В неврологічному статусі: верхні кінцівки інтактні, арефлексія з нижніх кінцівок, м'язова сила в нижніх кінцівках – 2-3 бали, визначались грубі симптоми натягу. Ехоенцефалоскопія – гіпертензія I ступеня. Було проведено люмбальну пункцію. У лікворі виявлено помірні запальні зміни (цитоз $20 \times 10^6/\text{л}$ (л. 12 %, н. 8 %), білок 0,16 г/л). Етіологія захворювання була уточнена шляхом виявлення РНК ентеровірусу методом ПЛР із проб цереброспінальної рідини та фекалій. Було встановлено діагноз: Ентеровірусна хвороба, менінгополірадикулонейропатія, середньотяжкий ступінь. Проведена комплексна терапія з включенням нестероїдних протизапальних препаратів (ібупрофен), вазоактивних нейрометаболітів (актовегін), антихолінестеразних препаратів (прозерин, нейромедін), яка дозволила отримати виражену позитивну динаміку (повний регрес неврологічної симптоматики). Дитина виписана додому в задовільному стані через 21 добу.

Наші спостереження свідчать:

1. Показник підтвердження ентеровірусної етіології захворювання загалом залишається низьким і складає 17,3 % в структурі нейроінфекцій.
2. Серед уражень нервової системи ентеровірусної етіології частіше зустрічаються СМ (96,4 %).
3. Широке впровадження в практику вірусологічних лабораторій ідентифікації збудника методом ПЛР дозволило значно підвищити відсоток розшифрованої ЕВІ з 9,4 % у 2008 році до 51,5 % у 2012 році.
4. Відсутній або слабо виражений менінгеальний симптомокомплекс при ентеровірусних менінгітах ускладнює діагностику цього захворювання, особливо на догоспітальному етапі.
5. Менінгеальні симптоми не можуть бути опорною діагностичною ознакою при постановці діагнозу менінгіт.
6. СМ ентеровірусної етіології мають сприятливий перебіг захворювання. При затяжному перебігу необхідно обстеження на персистуючі інфекції та в разі інфікування герпесвірусами призначення специфічної противірусної терапії.

Література

1. Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005 / [J. Jacques, H. Moret, D. Minette et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46, N 1. – P. 206-213.
2. ЕСНО- и Коксаки В-энтеровирусы как возбудители эпидемически значимых и персистентных инфекций / [В.К. Сло-

боденюк, Н.П. Глинских, Ю.В. Григорьева и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 5. – С. 38-41.

3. Logan S.A.E. Viral meningitis / S.A.E. Logan, E. Mac Mahon // BMJ. – 2008. – Vol. 336, N 7634. – P. 36-40.

4. Скачков М.В. Клинико-эпидемиологические аспекты энтеровирусных менингитов у детей / М.В. Скачков, Н.Б. Денисюк // Детские инфекции. – 2011. – № 4. – С. 18-21.

5. Ешмолов С.Н. Клинико-лабораторные особенности энтеровирусных менингитов у детей в современных условиях / С.Н. Ешмолов, И.Г. Ситников, И.М. Мельникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 38-42.

6. Задорожна В.І. Молекулярна епідеміологія інфекцій, викликані ентеровірусом типу 71 / В.І. Задорожна // Профілактична медицина. – 2008. – № 3. – С. 44-50.

7. Энтеровирус типа 71: ящуроподобное заболевание, энцефаломиелит, острый отек легких / [В.А. Лашкевич, Г.А. Королева, А.Н. Лукашев и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 6. – С. 39-45.

8. Оцінка ефективності застосування вірусологічного методу для діагностики ентеровірусних інфекцій / [В.І. Задорожна, В.І. Бондаренко, І.В. Демчишина та ін.] // Профілактична медицина. – 2008. – № 2. – С. 23-28.

9. Бабенко С.В. Полимеразная цепная реакция в диагностике энтеровирусных инфекций / С.В. Бабенко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – № 1. – С. 62-65.

10. Оптимизация терапии энтеровирусного менингита на фоне герпетических инфекций у детей / [Э.Н. Симованьян, Л.Ф. Бовтало, В.Б. Бовтало и др.] // Детские инфекции. – 2009. – № 3. – С. 62-67.

11. Мітус Н.В. Аналіз помилок у діагностиці менінгеального синдрому на догоспітальному етапі / Н.В. Мітус, А.С. Скицюк // Сучасні інфекції. – 2010. – № 2. – С. 72-78.

12. Скицюк А.С. Менінгеальний синдром у клініці інфекційних хвороб, його діагностичне та прогностичне значення / А.С. Скицюк // Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 64-68.

PECULIARITIES OF NERVOUS SYSTEM DEFEAT IN CHILDREN WITH ENTEROVIRAL INFECTION

L.A. Khodak, V.I. Brailko

SUMMARY. This article provides published data and results of our own medical surveillance of patients with central nervous system disease of the enteroviral etiology. It describes different causes of central nervous system disease (meningitis, encephalitis, polyneuropathy). This article shows a complexity of diagnosis of serous meningitis during prehospital stage. It substantiates the thesis about advisability of using the PCR to diagnose enteroviral infections.

Key words: enterovirus infection, aseptic meningitis, encephalitis, polyneuropathy.

Отримано 10.10.2013 р.

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

ВИПАДОК ПОМИЛКИ ПРИ ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ТУЛЯРЕМІЇ ТА ОНКОПАТОЛОГІЇ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Описаний клінічний випадок діагностичної помилки при диференційній діагностиці туляремії та онкопатології. У хворих літнього віку з лімфаденопатією важливо проводити гістологічне дослідження.

Ключові слова: туляремія, лімфаденіт, онкопатологія, клініка, диференційна діагностика.

У теперішній час актуальною й достатньо складною диференційно-діагностичною проблемою для лікарів різних спеціальностей є лімфаденопатія, що у клінічній практиці, як правило, виступає або як попередній діагноз, або як провідний синдром захворювань різної етіології [1]. При виявленні збільшених лімфовузлів завданням практичного лікаря є насамперед встановлення природи гіперплазії – запальної, реактивної або злоякісної, тому що запальна природа може бути ознакою інфекційного захворювання із групи особливо небезпечних інфекцій [2].

Проблема диференційної діагностики інфекційних захворювань частіше виникає й найбільше важко вирішується, коли мова йде про відносно рідку патологію. З подібними захворюваннями іноді стикаються не тільки лікарі загальної лікувальної практики, але й інфекціоністи. Відсутність досвіду й настороги, перебільшення значимості окремих симптомів або, навпаки, недовраховання деяких клінічних даних приводить або до гіпердіагностики спорадичних інфекцій, або до відходу від правильного діагнозу на користь широко розповсюджених хвороб.

У певних випадках дані епідеміологічного анамнезу відіграють важливу роль при постановці інфекційного діагнозу й туляремії зокрема [3], але разом з тим вони можуть привести до помилкової діагностики, якщо їм надається першорядне значення, а клінічна картина відступає на другий план.

У зв'язку із цим у рамках даної публікації ми хочемо зупинитися на можливих причинах діагностичних помилок при діагностиці даного синдрому і як приклад наведемо клінічний випадок.

Хворий К., 72 роки (історія хвороби № 1436), занедужав 22.07.2010 р., коли в задньощийній і правій пахвовій ділянках з'явилися плями гіперемії (1-3 см), що супроводжувалися болем і почуттям печіння. Загальний стан був задовільним, лікування не одержував. Оскільки із часом змінені ділянки шкіри стали більш щільними, підсилювався біль, зберігалася гіперемія, хворий через 3-4 тижні був змушений звернутися до терапевта, який порекомендував прийом полісорбу. Стан хворого не поліпшувався, інфільтрати в пахвовій, задньощийній ділянках збільшувалися й досягли розмірів курячого яйця, при цьому були болісні й викликали дискомфорт.

Після огляду хірургом військового шпиталю й виявлення вираженого локального лімфаденіту хворому була запропонована госпіталізація, інфільтрати розтяти, при цьому рідкого вмісту одержано не було. На тлі подальшого лікування препаратом широкого спектру дії трифамоксом, який використовується при інфекціях зовнішніх покривів, м'яких тканин, а також для профілактики ускладнень при оперативних втручаннях, позитивної динаміки не спостерігали. У зв'язку із цим хворий 02.09.10 був направлений на консультацію в інфекційне відділення 7-ї міської клінічної лікарні (м. Сімферополь).

При огляді хворий, як і раніше, пред'являв скарги на дискомфорт і помірну болісність у правій пахвовій та задньощийній ділянці. Через виражені локальні зміни стан хворого оцінювався як середньотяжкий, хоча температура тіла була нормальною. Елементів висипки не спостерігалось. Тони серця ритмічні, пульс 78 уд./хв, задовільних властивостей, АТ 150/90 мм рт.ст. Над легенями везикулярне дихання, 18 в 1 хв. Язик злегка вкритий білим нальотом, вологий, живіт м'який, при пальпації безболісний. Печінка й селезінка не збільшені у розмірах. Симптом перкусії в ділянці нирок негативний по обидва боки. Фізіологічні відправлення в нормі, затримки дефекації не відзначалося. Хворий адекватний, менингеальних знаків немає. В анамнезі – гастрит, апендицит більше 20 років тому.

St. localis: у правій пахвовій ділянці інфільтрат округлої форми діаметром до 10 см, помірно болючий, дуже щільний, слабо рухомий, не спаяний із прилеглою тканиною, шкіра над ним багрово-синюшного кольору, місцева температура не підвищена; у центрі – сліди після раніше проведеного оперативного втручання з фібринозним нальотом. Аналогічний інфільтрат до 5 см у діаметрі й слідами оперативного втручання у задньощийній ділянці.

При зборі епідеміологічного анамнезу було встановлено, що за кілька днів до початку захворювання хворий на дачі косив траву, де відзначав присутність мишей та інших гризунів. Потім пацієнт переносив сіно на плечах у мішковині.

Ураховуючи клінічні й епідеміологічні дані, був виставлений попередній діагноз «гlandsлярна туляремія, бубонна форма із множинними вогнищами». Хворому проводилася дезінтоксикаційна (5 % глюкоза, фізрозчин) та антибактерійна (доксидиклін по 0,1×2 рази на добу, *per os*), стрептоміцин по 1,0×2 рази в/м) терапія, здійснювалася обробка «бубонів» перекисом водню.

Загальний стан був порушений мало, температура не підвищувалася, але консистенція й розміри інфільтратів зберігалися колишніми, ефект від лікування був відсутній протягом 3 діб, що з'явилося приводом для призначення ципрофлоксацину по 500 мг двічі на добу в/в. У результаті 10-денного курсу відзначалося незначне зменшення інфільтратів без зміни їхньої щільності.

Результати лабораторного дослідження. Загальний аналіз крові: Hb 142 г/л, ер. $4,4 \times 10^{12}/л$, КР 0,95, лейкоц. $5,0 \times 10^9/л$, еоз. 0 %, п/я 5 %, с/я 56 %, лімф. 34 %, мон. 5 %, ШОЕ 30 мм/год. Загальний аналіз сечі: питома вага 1018, білок, цукор відсутні., лейкоц. 10-12 у п/з. Білірубін загальний 17,6 мкмоль/л (прямий 4,7, непрямий 12,9); амілаза 13,3 г/год/л, АЛТ 0,67 ммоль/год.хл. Коагулограма: ПТТ 72 %, фібриноген А 4,44, фібриноген Б відсутній, етаноловий тест негативний. Загальний білок крові 80 г/л, цукор крові 5,9 ммоль/л, сечовина крові 5,9 ммоль/л. ІФА на ВІЛ, бактеріологічні дослідження сечі та крові на стерильність і гемокультуру негативні. РА й РНГА з туляремійним діагностикумом від 06.09.10 негативні.

Після одержання негативного результату серологічного дослідження на туляремію хворий був повторно консультований хірургом, проведена біопсія інфільтрату в правій пахвовій ділянці. Гістологічний висновок (14.09.10): досліджені три зразки від 1,0×0,7×0,5 до 2,0×1,2×0,6 см, на розрізі щільна жовтувата тканина. Під епідермісом визначається розпад ракових клітин, переважно світлоклітинного типу. Хворий виписаний і спрямований в онкологічний диспансер, де після виключення лімфоми був виявлений рак товстого кишечника з метастазами.

Таким чином, в описаному клінічному випадку головною причиною виниклої підозри на наявність туляремії були дані епідеміологічного анамнезу – контакт із сіном, імовірно контамінованим виділеннями мишоподібних гризунів, у місцях розвитку інфільтратів; характерна літне-осіння сезонність; реєстрація спорадичних випадків туляремії в Криму. Крім того, відзначалася типова локалізація «бубонів» (пахвова і шийна); не суперечила діагнозу відсутність виразкових змін в місці ймовірного укорінення збудника, поєднане ураження (дві ділянки), великі розміри інфільтратів, їх тривале збереження без розсмоктування при задовільному самопочутті і нормальній температурі тіла, тобто усі ці ознаки можуть відзначатися при туляремії.

Проте звертала на себе увагу незвичайна для туляремії щільність і малорухомість інфільтратів зі зміненим синюшно-багровим кольором шкіри над ними, відсутність тенденції до розм'якшення, тривала присутність больового синдрому. До того ж у хворого не спостерігалися лихоманка, інтоксикація, гепатолієнальний синдром, зміни з боку серцево-судинної системи, лейкоцитоз, які, як правило, характерні для бубонної форми туляремії.

Антибактерійна терапія при туляремії досить швидко призводить до позитивного результату. І якщо не ефективність трифамоксу можна було пояснити стійкістю збудника до препаратів ряду пеніциліну, то призначення стрептоміцину з доксицикліном мало бути успішним.

Висновки

1. При проведенні диференційної діагностики у хворого з лімфаденітом треба враховувати відомості епідеміологічного анамнезу, але першорядне значення варто надавати клініко-лабораторним даним.
2. У хворих літнього віку з лімфаденітом одним з першочергових завдань має бути виключення онкологічної патології.
3. При проведенні хірургічного втручання в ділянці збільшеного лімфовузла на початковому етапі діагностики важливо не лише отримати рідкий вміст для дослідження, але й необхідно проводити гістологічне дослідження тканини лімфовузла.

Література

1. Зайков С.В. Дифференциальная диагностика синдрома лимфаденопатии / С.В. Зайков // Здоровье Украины. – 2012. – № 4 (53). – С. 16-24.
2. Богадельников И.В. Лимфаденопатии при инфекционных заболеваниях у детей / И.В. Богадельников, Фазел Хамид, А.В. Кубышкин. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2013. – 224 с.
3. Вопросы диагностики и терапии бубонной формы туляремии / [Н.Д. Юшук, Т.И. Попова, Г.Н. Кареткина и др.] // Терапевт. архив, 2008. – № 4. – С. 51-54.

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

DIAGNOSTIC MISTAKE AT DIFFERENTIATION AMONG RABBIT- FEVER AND ONCOLOGY

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

SUMMARY. *Clinical case with diagnostic mistake during differentiation among rabbit-fever and*

oncological pathology in Crimea is analysed. Importance of biopsy is shown.

Key words: *rabbit-fever, lymphadenitis, diagnosis, oncological pathology.*

Отримано 13.12.2013 р.

© Колектив авторів, 2014
УДК 61(092)

ДО ЮБІЛЕЮ ВИДАТНОГО ІНФЕКЦІОНІСТА, ПРОФЕСОРА БОРИСА АБРАМОВИЧА ГЕРАСУНА



16 грудня 2013 р. виповнилося 75 років із дня народження Бориса Абрамовича Герасуна – відомого науковця, педагога, інфекціоніста, гепатолога, доктора медичних наук, головного редактора науково-практичного журналу «Гепатологія», професора кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Народився Борис Абрамович 16 грудня 1938 р. у м. Кременчуці Полтавської області. Закінчивши в 1963 р. санітарно-гігієнічний факультет Львівського державного медичного інституту, працював епідеміологом у СЕС Кам'янка-Бузького району Львівської області та м. Львова з 1963 по 1968 рр. Під час навчання в аспірантурі на кафедрі мікробіології (з 1968 по 1971 рр.) активно займав-

ся науковими дослідженнями. В 1971 р. успішно захистив кандидатську дисертацію на тему «Вірусний гепатит В у хворих на туберкульоз». З 1974 р. працює на кафедрі інфекційних хвороб на посаді асистента, а з 1983 р. – на посаді доцента. У цей час Борис Абрамович плідно працює над проблемою природних шляхів передачі гепатиту В і у 1985 р блискуче захищає докторську дисертацію «Вірусний гепатит В із природними шляхами передачі». В 1987 р. він отримує вчене звання професора.

Спектр наукових досліджень Б.А. Герасуна охоплює такі актуальні наукові питання: встановлення статевої передачі гепатиту В та перші в СРСР дослідження позапечінкової (у лейкоцитах) реплікації вірусу гепатиту В; розробка нових методів специфічної діагностики гепатиту В; розробка оригінального методу визначення субтипів HBsAg; оригінальний метод прогнозування печінкової енцефалопатії шляхом моніторингу чутливості лімфоцитів до антилімфоцитарного імуноглобуліну; випуск першого у СРСР імуноглобуліну проти гепатиту В на Львівському підприємстві бакпрепаратів; розробка оригінального методу клітинної терапії для лікування автоімунних захворювань (кріоглобулінемії та зумовлених кріоглобулінемією васкулітів, порушень сперматогенезу) та інших станів; новий оригінальний метод лікування часто рецидивуючого герпесу 1-го та 2-го типів методом ізоімунізації.

Широко представлені наукові здобутки професора Б.А. Герасуна – опубліковано більше 300 наукових робіт, серед яких 6 монографій, 8 авторських свідоцтв на винаходи, 6 патентів. Під керівництвом професора Б.А. Герасуна захищено 2 докторські та 10 кандидатських дисертацій. За вагомий внесок у розвиток інфектології та

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

великі наукові заслуги у 2006 р. Борис Абрамович нагороджений медаллю «Агапіта Печерського» Асоціації інфекціоністів України, а у 2007 р. йому присвоєне звання «Заслужений професор Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького».

Борис Абрамович бере активну участь у роботі міжнародних та регіональних науково-практичних конференцій, активно співпрацює із провідними спеціалістами з багатьох країн світу та України. З 2008 р. він є головним редактором науково-практичного журналу «Гепатологія».

Борис Абрамович не лише видатний науковець і педагог, але й досвідчений лікар-клініцист, який глибоко знає інфекційну патологію і щедро ділиться своїми знаннями з молодими колегами. Завдяки надзвичайно

високому професійному рівню, оптимізму, невичерпній енергії Бориса Абрамовича люблять і шанують численні колеги та учні.

Щиро вітаємо Бориса Абрамовича Герасуна зі славним ювілеєм і зичимо йому здоров'я, творчої наснаги і подальших успіхів у почесній праці науковця, педагога, лікаря.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
редколегії журналів «Гепатологія»,
«Інфекційні хвороби»,
колеги та друзі.*

Отримано 9.01.2014 р.

**ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»
ПРОСИМО ДОТРИМУВАТИСЬ НАСТУПНИХ ВИМОГ**

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів. Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові (обов'язково українською мовою), посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора, його E-mail 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