

2(76)2014

- Інфекційний мононуклеоз
- Гепатит С
- ВІЛ-інфекція
- ГРВІ
- Марсельська гарячка
- Токсоплазмоз
та EBV-інфекція

2(76)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 (Бидґощ, 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 № 14 від 27.05.2014 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 28.05.2014 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

- Терьошин В.О., Юган Я.Л. (Луганськ)
Сучасні аспекти патогенезу та лікування інфекційного мононуклеозу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Рябоконт Ю.Ю., Андрейчин М.А., Туманський В.О. (Запоріжжя, Тернопіль)
Спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С залежно від морфологічних змін в печінці
- Дикий Б.М., Грижак І.Г., Пришляк О.Я., Дьоміна Н.М., Грижак Л.Р., Федорів М.В. (Івано-Франківськ)
Структура уражень нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб
- Голубнича В.М., Чемич М.Д., Шаповал Л.С. (Суми)
Клініко-мікробіологічні особливості перебігу ГРВІ у дорослих
- Варфоломєєва Ю.В., Партоєва О.Г., Трюханова Т.І., Терещенко В.В. (Кривий Ріг Дніпропетровської обл.)
Додатковий метод диференційної діагностики інфекційного мононуклеозу та гострого тонзиллофарингіту на основі гематологічних даних
- Карімов І.З., Гафарова М.Т., Козловський О.А., Лось-Яценко Н.Г., Пенковська Н.О., Вербінець О.А. (Сімферополь, Севастополь)
Клініко-патогенетичні особливості марсельської гарячки в Криму
- Зінчук О.М. (Львів)
Безсимптомний перебіг Лайм-бореліозу у робітників професійних груп із високим ризиком зараження
- Ліпковська І.В., Копча В.С. (Одеса, Тернопіль)
Особливості папіломавірусної інфекції при невиношуванні вагітності у жінок з латентним токсоплазмозом в асоціації з EBV-інфекцією
- Васильєва Н.А. (Тернопіль)
Специфічний імунітет у жінок, які втратили дітей від вродженого токсоплазмозу
- Трихліб В.І. (Київ)
Сезонна активність комарів анофелес та їх вплив на рівень захворюваності малярією
- Бурова Є.Д., Бурова Л.М. (Львів)
Чутливість колициногенних штамів Escherichia coli до лікувальних бактеріофагів і пробіотичних препаратів
- Назарчук Л.В., Терещук Т.О., Чугрієв А.М. (Київ, Житомир)
Стан антимінінгококового імунітету донороздатного населення Житомирського регіону та перспектива одержання алогенної антимінінгококової плазми

CONTENTS

EDITORIAL

- Tyeryoshyn V.O., Yuhan Ya.L. (Luhansk)
Modern Aspects of Pathogenesis and Treatment Infectious Mononucleosis

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Ryabokon Yu.Yu., Andreychyn M.A., Tumansky V.A. (Zaporizhzhia, Ternopil)
14 Range of Extrahepatic Implications at Patients with the Chronic Hepatitis C Depending on Morphological Changes in Liver
- Dyky B.M., Hryzhak I.H., Pryshlyak O.Ya., Dyomina N.M., Hryzhak L.R., Fedoriv M.V. (Ivano-Frankivsk)
19 Lesions of the Nervous System in HIV-Infected Patients
- Holubnychya V.M., Chemych M.D., Shapoval L.S. (Sumy)
23 Clinical and Microbiological Features of ARVI Cours in Adults
- Varfolomeyeva Yu.V., Partoyeva O.H., Triukhanova T.I., Tereshchenko V.V. (Kryvy Rih Dnipropetrovsk region)
27 Supplementary Method for the Differentiation of Patients with Grandular Fever from those with Acute Tonsillitis on the Basis of the Hematological Data
- Karimov I.Z., Hafarova M.T., Kozlovsky O.A., Los-Yatsenko N.H., Penkovska N.O., Verbynets O.A. (Simferopol)
33 Clinical and Pathogenetic Features of Marseille Fever in Crimea
- Zinchuk O.M. (Lviv)
39 Asymptomatic Lyme Borreliosis in Workers Occupational Groups with a High Risk of Infection
- Lipkovska I.V., Kopcha V.S. (Odesa, Ternopil)
42 Features of Papillomaviral Infection at Unmaturing of Pregnancy for Women with Latent Toxoplasmosis in Association with EBV-Infection
- Vasylijeva N.A. (Ternopil)
47 Specific Immunity in Women who Have Lost Children from Congenital Toxoplasmosis
- Trykhllyb V.I. (Kyiv)
50 Seasonal Activity of Mosquitoes Anopheles and their Influence on Malaria Morbidity
- Burova Ye.D., Burova L.M. (Lviv)
54 Sensitivity of the Colicinogen Strains Escherichia Coli to Medical Bacteriophages and Probiotics Preparation
- Nazarchuk L.V., Tereshchuk T.O., Chuhriyev A.M. (Kyiv, Zhytomyr)
59 State of the Antimeningococcus Immunity of Donorable Population of Zhytomyr Region and Perspective to Receive of the Allogenic Antimeningococcus Plasma

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Широбоков В.П., Янковський Д.С., Димент Г.С. (Київ)
Мікробіом людини та сучасні методи його оздо-
влення

Покровська Т.В. (Львів)

Хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція –
актуальні питання

Возна Х.І., Москалюк В.Д. (Чернівці)

Структура серцево-судинної патології у ВІЛ-
інфікованих хворих

Мельник К.О. (Київ)

Механізми розвитку та найбільш вагомі фак-
тори ризику бронхіальної астми у дітей

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

*Богадельніков І.В., Бобришева А.В., Крюгер О.А., Му-
жецька Н.І. (Сімферополь)*

Про причинність у медицині

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Ємець М.А. (Київ)

Епідеміологічний нагляд за поліомієлітом і го-
стрыми в'ялими паралічами в Україні

*Паничев В.О., Цяпа Н.В., Павельєва М.М., Кулачковсь-
ка І.В., Маціпура С.В. (Тернопіль)*

Матеріали епідрозслідування спалаху кишко-
вої інфекції у Тернопільській області

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

До ювілею доцента Ніни Іванівни Ільїної

Ні кроку назад, завжди вперед (до ювілею про-
фесора Богдана Миколайовича Дикого)

Кравець Н.Я., Климнюк С.І. (Тернопіль)

Микола Федорович Гамалія (до 155-річчя з дня
народження та до 65-річчя від дня смерті)

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

Shyrobokov V.P., Yankovsky D.S., Dyment H.S. (Kyiv)
64 Human Microbiom and Modern Methods of its
Sanitation

Pokrovska T.V. (Lviv)

70 Chronic Epstein-Barr Virus Infection – Actual
Questions

Vozna Kh.I., Moskaliuk V.D. (Chernivtsi)

74 Structure of Cardiovascular Disease in Patients
with HIV-Infection

Melnyk K.O. (Kyiv)

81 Mechanisms of Development and the Most
Important Risk Factors for Asthma in Children

DISCUSSIONS AND THOUGHTS

*Bohadelnikov I.V., Bobrysheva A.V., Kryuher O.O.,
Muzhetskya N.I. (Simferopol)*

86 To the Question of Causality in Medicine

BRIEF REPORTS

Yemets M.A. (Kyiv)

91 Epidemiological Surveillance of Poliomyelitis and
Acute Flaccid Paralysis in Ukraine

*Panychev V.O., Tsiapa N.V., Pavelyeva M.M.,
Kulachkovska I.V., Matsipura S.V. (Ternopil)*

93 Materials Epidemiological Investigated the
Outbreak of Intestinal Infection in Ternopil Region

JUBILEES AND EVENTS

96 To the Anniversary of Associate Professor Ilyina
Nina Ivanivna

97 Not One Step Back, Always Forward (the Anniversary
of Professor Bohdan Mykolayovych Dyky)

Kravets N.Ya., Klymnyuk S.I. (Ternopil)

99 Mykola Fedorovych Hamaliya (To the 155th
Anniversary of the Birth and the 65th Anniversary
of His Death)

© Терьошин В.О., Юган Я.Л., 2014
УДК 616/9-022-07:616.36-053.2(045)

В.О. Терьошин, Я.Л. Юган

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ

Луганський державний медичний університет



Представлені сучасні відомості про особливості імунopatогенезу інфекційного моноклеозу (ІМ). Наведено інформацію щодо встановленого взаємозв'язку клінічних проявів захворювання та імунологічних механізмів реагування при інфекційному процесі. Висвітлені дискусійні питання лікування інфекційного моноклеозу та доцільність застосування проти-вірусної й імунотулюючої терапії.

Ключові слова: інфекційний моноклеоз, імунітет, патогенез, лікування.

Інфекційний моноклеоз належить до групи «нових» інфекційних захворювань ХХІ сторіччя. На сучасному етапі вивчення клінічних проявів захворювання, нових патогенетичних механізмів та питань лікування не втрачає актуальності [1, 2]. Пов'язано це, перш за все, з високим ступенем ураження герпесвірусами населення, поліетіологічністю захворювання, поліморфізмом клінічних проявів, з подальшим розвитком ускладнень, високою дитячою смертністю (до 15,8 %). Важливою проблемою практичної охорони здоров'я є недостатня ефективність загальноприйнятих лабораторних методів етіологічної діагностики, неоднозначність трактування отриманих результатів, що не завжди дозволяє поставити діагноз ІМ

[3-5]. На сьогодні встановлено, що вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) асоційований із низкою онкологічних, переважно лімфопроліферативних та аутоімунних захворювань [6, 7]. Актуальність проблеми та необхідність своєчасної діагностики ІМ також пов'язані з частим формуванням вторинного імунodefіцитного стану у реконвалесцентів [8-11].

ІМ – гостре антропонозне вірусне інфекційне захворювання, яке характеризується лихоманкою, генералізованою лімфаденопатією, тонзилітом, ураженням печінки і селезінки з характерними змінами імунного статусу.

У даний час, на думку багатьох дослідників, ІМ слід розглядати як поліетіологічне герпесвірусне захворювання [8, 12, 13]. Згідно із сучасними літературними даними, ІМ найчастіше пов'язують з вірусом герпесу IV типу – ВЕБ [2, 14, 15], проте його можуть спричинювати інші віруси родини *Herpesviridae* [10, 16]. Цитомегаловірус (ЦМВ) займає друге місце за частотою в етіологічній структурі ІМ. Частота реєстрації ЦМВ-моноклеозу становить 10-33 % від усіх випадків ІМ. Первинна ЦМВ-інфекція в 7-24 % випадків проявляється синдромом комплексом моноклеозу [17, 18]. Поєднану ВЕБ + ЦМВ інфекцію реєструють у 23-63 % випадків [19, 20]. Вірус простого герпесу (ВПГ) VI типу в етіологічній структурі ІМ діагностують в 6-14,5 % випадків [10]. Частота виявлення моногерпесвірусного ІМ, за даними різних авторів, коливається від 27,5 до 39,5 %. У структурі етіологічних факторів ІМ ВПГ-I та ВПГ-II типів розглядаються вкрай рідко [21].

Доведено, що ВЕБ розповсюджений всюди, антитіла до вірусу виявлені в усіх досліджуваних популяціях, ним заражено від 80 до 90 % населення земної кулі. Проведені дослідження виявили велике розмаїття у часі первинного інфікування і ступеня поширеності інфекції. У представників заможних прошарків населення економічно розвинутих країн інфікування відбувається частіше всього у віці 14-15 років, а населення країн, що розвиваються, вже до 3-5 років інфіковано в 70-100 % (Samaya C.V., 1985; Заяц Н.А.,

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

1990; Mohsen Z., 1990; Ісааков В.А. із співавт., 1999). Однак, незважаючи на загальне поширення та інфікування, в різних регіонах відмічено (Берман Н.Е., 1987, Levine P.H. et al., 1987; Wu H.C. et al., 2003) клінічне розмаїття захворювань, спричинених вірусом – в Європі переважає ІМ, в країнах Азії – назофарингеальна карцинома, а Африці – лімфома Беркіта [1, 2, 6].

Донедавна ІМ вважали захворюванням зі сприятливим перебігом, так як основним клініко-патогенетичним проявом цієї інфекції є доброякісний лімфопроліферативний процес. Однак на сучасному етапі клінічними імунологами накопичений достатній матеріал, що висвітлює питання імунопатології і імунорегуляції при ІМ, що змусило переглянути ставлення до цього захворювання як до абсолютно доброякісного і довести можливість його затяжного і хронічного перебігу, з формуванням серйозних ускладнень [4, 22]. Треба відмітити, що в сучасній літературі описані випадки фулмінантного перебігу ІМ [23, 24].

Припущення про доброякісність перебігу ІМ, яка визнається переважною більшістю дослідників, засноване на тому, що після гострого періоду захворювання, як правило, реєструється зворотний розвиток основних клінічних симптомів: зникає запальний процес у мигдаликах, відсутні ознаки інфекційного токсикозу, такі як блідість шкірних покривів, млявість, блювота, зниження апетиту, нормалізується температурна реакція. По завершенні лікування у більшості хворих значно зменшуються прояви ураження лімфоїдного апарату – шийний лімфаденіт, поліаденіт, зміни з боку носоглотки, гепатолієнальний синдром, відмічається відносна нормалізація гематологічних змін [1, 15, 25]. І, тим не менш, близько двох третин хворих на момент виписки зі стаціонару мають залишкові прояви захворювання, які стосуються найчастіше змін з боку лімфатичної системи та печінки [8, 26]. Помірне збільшення лімфовузлів шийної групи відзначається практично у всіх реконвалесцентів ІМ, а близько 20 % хворих до кінця року об'єктивно мають збільшення печінки, не пов'язане з якою-небудь іншою гастроентерологічною патологією [27].

Відомості про залишкові явища у вигляді астеничного синдрому, збільшення частоти гострих респіраторних вірусних інфекцій у хворих після перенесеного ІМ зустрічаються ще в літературі 80-х років ХХ сторіччя [4, 11]. Існують сучасні дані про можливість розвитку внутрішньоутробної ВЕБ-інфекції. Марков І.С. [28] здійснив скринінг дітей із внутрішньоутробною патологією і виявив її взаємозв'язок з активним перебігом ВЕБ-інфекції у вагітних більш ніж у 15 % випадків. Під час обстеження вагітних, рівень інфікованості яких був дуже високим, реактивацію

хронічної ВЕБ-інфекції виявили більш ніж у половині випадків, до того ж у третини жінок спостерігалися самовільні викидні [28]. За даними S.S. Long зі співавт., у 20 % новонароджених було внутрішньоутробне інфікування ВЕБ, у більшості з них були наявні вроджені вади розвитку, вроджені кардити, енцефаліти, пневмонії, гепатити [29].

Пояснити, як здійснюється імунологічний контроль над захворюванням, стало можливим тільки з введенням у клінічну практику сучасних методів імунологічного обстеження [1, 30, 31].

На сучасному етапі схему імунопатогенезу ІМ, викликаного ВЕБ, можна представити таким чином. ВЕБ, під впливом фагоцитарних клітин, адсорбується на В-лімфоцитах, при цьому не руйнує інфіковані клітини, а спричинює їх проліферацію. Основний механізм знищення інфікованих В-лімфоцитів – це утворення специфічних цитотоксичних клітин, здатних розпізнавати інфіковані лімфоцити. Однак цей механізм не досконалий і, зі свого боку, викликає значні імунопатологічні зміни. По-перше, при інтенсивному руйнуванні В-лімфоцитів виділяються ліпопротеїди, що володіють вираженими пірогенними властивостями і впливають токсично на печінку; по-друге, із зруйнованих клітин виділяється в кровоплин значна кількість антигенів вірусу і відбувається нове зараження не задіяних у патологічному процесі В-лімфоцитів [32-34]. У гострому періоді ІМ в крові хворих значно зростає кількість Т-лімфоцитів, що володіють супресорними властивостями, порівняно з Т-хелперами. Супресорний вплив Т-лімфоцитів поширюється на В-лімфоцити: таким чином, відбувається гальмування індукованої ВЕБ проліферації лімфоцитів. Існує думка (Коляда Т.І. із співавт., 2007; Дубинська Г.М. із співавт., 2012) про можливість їх пригнічувальної дії і на Т-хелперну ланку імунітету, що пояснює зниження кількості останніх у гострому періоді хвороби [1, 52]. Результатом зниження Т-хелперів є значне зниження індексу диференціювання Т-хелперів/Т-супресорів [8, 22, 35].

Особливістю імунологічних реакцій при ІМ є схильність до порушень процесів диференціювання, дисрегуляції, що визначає імунорегуляторний дисбаланс у гострий період хвороби [1, 27]. CD8⁺-лімфоцити розпізнають і руйнують інфіковані вірусом клітини, що сприяє обмеженню захворювання і клінічному одужанню. Низька кількість CD8⁺-лімфоцитів при ІМ свідчить про зміни характеру реагування імунної системи, при цьому у хворих реєструється млявий, затяжний перебіг хвороби з тривалим періодом реконвалесценції та ускладненнями [4, 8, 36]. Найчастіше в субпопуляції Т-лімфоцитів відбувається наростан-

ня абсолютної кількості цитотоксичних клітин, однак при збільшенні супресорної активності не відбувається зниження рівня Т-лімфоцитів з хелперною активністю. Подібна розбалансованість у регуляції імунної відповіді призводить до тривалих імунологічних порушень і сприяє затяжному та атиповому перебігу захворювання [16, 22, 27].

У гострому періоді ІМ в результаті антигенного подразнення розвивається лімфопроліферативний процес, відображенням якого є збільшення розмірів імунокомпетентних органів і числа Т-лімфоцитів [1, 35]. Таким чином, визначається паралелізм між тяжкістю захворювання і гематологічною картиною, представленою в основному запальними змінами з наявністю атипових мононуклеарів (15 % і більше), які зазвичай з'являються на 2-3-й день хвороби і виявляються в периферичній крові 3-4 тижні, іноді до двох місяців [8, 22, 37]. Імунологічні дослідження свідчать, що атипові мононуклеари – це В-лімфоцити, які були пошкоджені ВЕБ. Морфологічно В-клітини нагадують плазматичні і містять специфічні імуноглобуліни в цитоплазмі. Більшу частину атипових мононуклеарів у пізні терміни клінічних проявів відносять до Т-лімфоцитів. 25 % від загального числа Т-лімфоцитів складають CD8+ -лімфоцити, 7 % – CD4+ -лімфоцити і 4 % – CD16+ -лімфоцити (NK-клітини). Вони відповідальні за лізис інфікованих В-лімфоцитів і регулюють поліклональну секрецію імуноглобулінів інфікованими клітинами [1, 27, 31, 34, 35]. За даними А. Arvin із співавт., атипові мононуклеари виявляються в крові хворих з ІМ різної етіології [10].

Симптоматика ІМ, по суті, являє собою неспецифічну клінічно маніфестну реакцію ретикулоендотеліальної системи на інфекційний процес, що розвивається при взаємодії макроорганізму з різними патогенами. В.Ф. Фомін зі співавт. відзначають прямо пропорційну залежність між числом Т-лімфоцитів і ступенем збільшення лімфатичних вузлів і паренхіматозних органів [27]. Цей факт переконливо свідчить про єдність механізмів ураження лімфоїдної та ретикулоендотеліальної системи при ІМ, у тому числі й лімфоїдно-ретикулярної системи печінки.

Гепатомегалія є одним з характерних симптомів ІМ, однак єдиної думки про характер ураження печінки і тривалість цих змін немає. За даними Л.А. Гульман зі співавт. [26], у переважної більшості хворих на ІМ спостерігається гепатолієнальний синдром з переважним збільшенням печінки, ніж селезінки. Ураження печінки, викликане ВЕБ, представлене широким спектром гістологічних і клінічних проявів від гепатиту до лімфопроліферативних уражень і навіть лімфоми [38]. За допомогою гібридизації «*in situ*», імуноб-

лотингу і полімеразної ланцюгової реакції в гепатоцитах доведена роль ВЕБ у формуванні ВЕБ-асоційованих захворювань печінки [23, 39, 40]. Існує й інша думка, що ВЕБ не володіє прямою цитопатичною дією на печінку, проте руйнування гепатоцитів викликано токсичною дією вільних радикалів, що беруть участь в перекисному окисленні ліпідів. У пацієнтів з ІМ виявляються автоантитіла до ферменту супероксиддисмутази, що нейтралізує їх антиоксидантну дію. В результаті вільні радикали акумулюються в гепатоцитах і викликають деструкцію клітин і розвиток холестазу [41]. Не менш значимі імунологічні механізми у формуванні реактивних гепатитів при ІМ. Істотне значення має порушення кількості імунокомпетентних клітин, а саме Т-хелперів, при цьому автоімунний механізм ураження печінки не є провідним, що підтверджується високим рівнем Т-супресорної популяції лімфоцитів [24, 42]. Встановлено, що при жовтяничних формах ВЕБ-гепатиту ДНК збудника виявляється переважно в CD3+, CD4+ і CD8+ -лімфоцитах, тоді як при ІМ у пацієнтів без жовтяниці в основному інфіковані В-лімфоцити периферичної крові, що вказує на можливу участь Т-лімфоцитів у розвитку тяжких форм гострого ВЕБ-гепатиту [24, 43].

За даними літератури ([45]), гістологічно у таких хворих, зазвичай, виявляється портальна, перипортальна і синусоїдальна лімфомоноцитарна інфільтрація, проліферація клітин Купфера і жовчних каналців. Все це відбувається на тлі як ізольованих, так і зливних гепатоцелюлярного некрозу і гранульом. Печінкові дольки або портальні тракти інфільтровані великими мононуклеарними клітинами, структура печінки збережена. Ознаки регенерації превалюють над некротичними змінами в клітинах. Виявляється певна подібність із змінами, властивими вірусному гепатиту. Структура органу при цьому збережена. З використанням моноклональних антитіл вдалося довести пряме ураження печінки вірусом [44-46].

Таким чином, незважаючи на те, що жовтянична форма ВЕБ-інфекції трапляється рідко, а лабораторні зміни при середньотяжкій формі ІМ характеризуються, як правило, підвищенням амінотрансфераз при нормальному вмісті фракцій білірубину, морфологічні зміни в тканині печінки характеризуються змінами, типовими для гострого гепатиту, і можуть супроводжуватися холангітом і ендотеліїтом [22, 44]. Ряд авторів визначають ураження печінки при ІМ як специфічний вірусний гепатит, мотивуючи необхідність тривалої диспансеризації [8, 40, 47].

Треба відмітити, що несприятливим фоном для перебігу ІМ у жителів промислових регіонів Донбасу

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

нерідко виступає хронічна патологія печінки, і досить часто у вигляді неалкогольного стеатогепатиту, що обумовлено схильністю до поширеності з віком цього захворювання під впливом погіршення якості життя населення, проблеми ожиріння та малорухливого способу життя, розповсюдженості шкідливих звичок, дії на організм несприятливих екзогенних факторів, у тому числі ксенобіотиків. В результаті проведених досліджень маємо дані про більш тяжкий перебіг ІМ на тлі неалкогольного стеатогепатиту, часте виявлення жовтяничних форм ІМ у цих хворих, при цьому доведена роль ВЕБ як патогенного фактора в подальшому прогресуванні патологічного процесу у паренхімі печінки [25, 48].

Ураження В-клітин призводить і до порушень формування гуморального імунітету. При цьому антитіла є переважно лише свідками імунної відповіді на вірус, а як віруснейтралізуючі сполуки працюють тільки у випадку, коли вірус внаслідок літичного варіанту його репродукції (при загибелі інфікованої клітини) поширюється від однієї клітини до іншої. У більшості ж випадків герпесвірусам вдається поширюватися з клітини в клітину по цитоплазматичному містку й уникати дії нейтралізуючих антитіл [34, 49, 50]. Нам зустрілися відомості про незначні зміни показників гуморального імунітету у хворих на ІМ, у зв'язку з тим, що саме стан клітинного імунітету визначає як результат первинного інфікування, так і частоту і спрямованість рецидивів захворювання [10]. Проте за іншими даними, при ІМ підвищується рівень імуноглобулінів усіх п'яти класів, причому відзначається поліклональна природа активації їх синтезу в гострому періоді хвороби [35]. Виявлено, що пік підвищення антитіл реєструється після піку гематологічних і клінічних ознак ІМ. До складу імунних комплексів, що утворилися в результаті взаємодії антиген-антитіло, входить IgM, що ускладнює їх фагоцитоз; цьому сприяє наявність великомолекулярних білків в їх складі і низький рівень гранулоцитів у периферичній крові. Наслідком цього є порушення елімінації їх з кров'яного русла, а подальша їх циркуляція тягне за собою виділення антигену і компенсаторне збільшення лімфоцитів, що підтримує персистенцію інфекції та передбачає можливість хронічного перебігу захворювання [51].

Особливість перебігу ІМ полягає не тільки в тривалості періоду реконвалесценції і наявності залишкових явищ, а й у можливості затяжних, рецидивних і хронічних форм хвороби. Клінічне одужання хворих в періоді реконвалесценції не супроводжується відновленням імунного балансу протягом тривалого часу; відзначено, що в осіб, які перенесли ІМ, не буває

повного відновлення співвідношення гранулоцитарних і мононуклеарних клітин і основних субпопуляцій лімфоцитів. У пацієнтів з вищеописаними змінами в імунному статусі в клінічній картині відзначаються помірні симптоми інтоксикації, лімфаденопатія шийних лімфовузлів, генералізований лімфаденіт, гіпертрофія піднебінних мигдаликів, підвищується частота гострих респіраторних вірусних захворювань [14, 26, 52].

Таким чином, зміна показників гуморальної і клітинної ланок імунітету в гострому періоді ІМ, довічна персистенція ВЕБ в організмі людини приводять в катамнезі до значного зниження рівня Т-лімфоцитів за рахунок їх хелперної популяції, вторинного порушення гуморального імунітету, що поряд з нейтропенією тягне за собою збільшення частоти бактерійних і вірусних інфекцій і відображає суть захворювання як хвороби імунної системи [10, 22].

Підхід до проведення терапії ІМ повинен відповідати клінічній картині, з обов'язковим урахуванням тяжкості, стадії ІМ і віку хворого. У стандарт лікування входять жарознижуючі препарати, НПЗЗ, антигістамінні препарати (1-го і 2-го покоління), гепатопротектори і жовчогінні препарати, дезінтоксикаційна інфузійна терапія та вітамінотерапія [15, 53]. Добрий ефект відзначається при застосуванні ентеросорбентів, таких як «Біле вугілля», полісорб, фільтрум, поліфепан [9, 25]. При тяжкій формі ІМ показані короткі курси глюкокортикостероїдів, однак в легких випадках їх призначення не виправдано, так як ВЕБ є потенційно онкогенним вірусом, а перенесена ВЕБ-інфекція викликає різну за тривалістю імуносупресію, яка може посилитися при застосуванні гормональних препаратів [6, 8, 38]. Наслідків такої взаємодії не можна передбачити.

Говорячи про лікування ІМ, не можна не зупинитися на застосуванні антибіотиків, хоча думки про доцільність призначення їх вельми суперечливі. Часте виникнення гострого тонзиліту при ІМ можна пояснити тропізмом ВЕБ до лімфоїдної тканини, зниженням місцевої імунологічної реактивності мигдаликів, які беруть участь у виробленні антитіл. Також існують дані про здатність ВЕБ блокувати на поверхні мигдаликів специфічні імуноглобуліни, що призводить до множинної адсорбції мікроорганізмів на епітеліальних клітинах і масивної бактерійної колонізації піднебінних мигдаликів [54]. Часто хворі вже в домашніх умовах самотійно або за призначенням лікаря приймають антибіотики, але ефекту від лікування не настає, а, навпаки, ангіна прогресує, загальний стан стає тяжчим. Ця ознака, на нашу думку, допомагає лікареві впевнитися у вірності діагнозу ІМ, а

не гострого тонзиліту [25]. На думку Gershburg E., тонзиліт при ІМ часто має «асептичний» характер і у цьому випадку антибактерійна терапія не показана [10]. Також немає сенсу в застосуванні антибактерійних засобів при катаральній ангіні [55]. Інші дослідники [Возіанова Ж.І., Богданов І.І.] вважають, що антибіотики спричиняють масову загибель природної грамнегативної мікрофлори травного каналу і розвиток дисбактеріозу. Ендотоксини, що виділяються при загибелі мікроорганізмів, всмоктуються в кров'яне русло, спричиняючи гіперстимуляцію В-клітинної ланки імунітету. У подальшому це призводить до імунологічного реагування не тільки на ендотоксин збудника, а й на інші токсини, що потрапляють з кишківника [12, 53]. Показанням для призначення антибактерійних препаратів є приєднання бактерійної інфекції. Такими, ймовірно, можна вважати збереження протягом 5 і більше діб виражених запальних змін з боку загального аналізу крові з явищами лакунарної або некротичної ангіни. У тих випадках, коли виникає необхідність у проведенні антибактерійної терапії, не можна призначати препарати групи амінопеніцилінів (ампіцилін, амоксицилін, амоксиклав) через високий ризик розвитку екзантеми [56]. З урахуванням можливої флори, у разі необхідності, слід використовувати цефалоспорины 1-3-го поколінь, лінкозаміди, сучасні макроліди.

На сучасному етапі найбільш дискусійним залишається питання про призначення протівірусної терапії хворим на ІМ. Перш ніж говорити про використання етіотропної терапії при ІМ, буде доречним нагадати цикл розвитку ВЕБ.

Залежно від типу життєвого циклу, ДНК вірусу може бути представлена у двох формах: лінійній і у вигляді епісоми. Обидві ці форми реплікуються в ядрі клітини хазяїна. При продуктивній (літичній) інфекції йде активна реплікація ВЕБ з руйнуванням інфікованої клітини (якщо вірус її покидає, ДНК вірусу має лінійну структуру). При цитолітичному циклі розвитку вірус індукує експресію як власних ранніх антигенів, так і активацію деяких генів хазяїна, продукти яких беруть участь у реплікації вірусу. Такий тип реплікації ВЕБ має місце при гострій і активації хронічної інфекції [57].

Молекулярною основою латентної інфекції є епісома. У цьому випадку ДНК вірусу замкнута в кільце. Такий тип генома характерний для ВЕБ-інфікованих (ВЕБ+) В-лімфоцитів. Навіть при первинному інфікуванні вірусом В-лімфоцитів у них практично не розвивається літичний тип реплікації, а спочатку ДНК вірусу замикається в епісому і в подальшому відтворюється в такому вигляді синхронно з проліферацією

інфікованих клітин. Тому загибель ВЕБ + В-лімфоцитів пов'язана не з опосередкованим вірусним цитолізмом, а з дією факторів протівірусного імунітету, в першу чергу цитотоксичних лімфоцитів [49, 31].

За даними E. Gershburg, J.S. Pagano (2005), усі сучасні препарати для лікування ІМ можуть бути розділені на дві групи, які пригнічують активність ДНК-полімерази ВЕБ:

1) ациклічні нуклеозидні аналоги (АНА) – ацикловір, валацикловір, ганцикловір, валганцикловір, пенцикловір, фамцикловір.

2) ациклічні аналоги нуклеотидів – цидофовір, адефовір.

З них найчастіше використовують АНА. Особливістю їх дії є те, що ці препарати є неактивною формою про-ліків, яка перетворюється на активну форму шляхом монофосфорилювання під дією вірусних кіназ, а потім під дією вже клітинних («хазяїнських») ферментів переходить в трифосфатну форму і починає синтез вірусної ДНК. Виявилось, що ВЕБ має два ферменти, які потенційно здатні викликати активацію цих нуклеозидних аналогів. Це – тимідинкіназа і протейніназа вірусів, поки неясно, який з цих ферментів відповідає за монофосфорилювання. Вирішальним моментом, що визначає можливість ефективного застосування АНА, є те, що вони переходять в активну форму тільки при літичному циклі розвитку вірусу і не утворюються при латентному (епісомальному) циклі. Тому очікувати ефект від протівірусних препаратів із зазначеним механізмом дії можна тільки на етапі активної продуктивної вірусної проліферації. Ці препарати достовірно не впливають на клінічну симптоматику ІМ і терміни одужання. Цей феномен намагаються пояснити кількома причинами. По-перше, пізнім початком застосування через тривалий інкубаційний період, коли вірус багато в чому вже перейшов в епісомальний стан. По-друге, низькою концентрацією ацикловіру та ганцикловіру в уражених тканинах при їх прийомі всередину [58]. Але, очевидно, головною причиною низької ефективності АНА при ІМ є те, що більшість клінічних симптомів захворювання обумовлена імунопатологічними реакціями відносно ВЕБ + клітини, в першу чергу, В-лімфоцитів та епітеліоцитів ротоглотки і тих органів, де вони сконцентровані, а не власне вірусом. З другого боку, якщо вдасться перевести вірус з епісомального стану в активну реплікативну форму, тобто активувати літичний цикл розвитку, то в цьому разі можна очікувати отримання клінічного ефекту від АНА [10, 49]. Перспективним у цьому плані може виявитися застосування протівірусних препаратів разом з імуномодуючими та імунокоригуючими препаратами. Як по-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

казано різними авторами, при легких формах ІМ у хворих підвищується вироблення основного прозапального цитокіну – α -інтерферону, якого достатньо для блокади репродукції вірусу. Тому призначення препаратів інтерферону при ІМ не є необхідним. При середньотяжких і тяжких формах, які супроводжуються значним вірусним навантаженням, синтез прозапальних цитокінів знижується, порушуються клітинні механізми протівірусного захисту, тому ризик переходу ВЕБ-інфекції в хронічну форму зростає. У таких випадках вже в гострому періоді захворювання виправдане призначення препаратів інтерферону і його індукторів [9, 53]. В останні роки все частіше для лікування ІМ стали застосовувати рекомбінантні альфа-інтерферони (інтрон А, роферон-А, реаферон-ЕС) по 1 млн МО в/м протягом 5-7 днів або через день. В нашій клініці для лікування ІМ застосовуються генно-інженерні рекомбінантні α -інтерферони віферон та лаферобіон у дозуванні 1 млн МО. Ми використовуємо таку схему: починати терапію треба при появі перших ознак хвороби, вводимо в задній прохід по 1 ректальному супозиторию двічі на день. Продовжуємо лікування не менше 10 днів [25].

З 1985 р. в Європі стали широко використовуватися внутрішньовенні імуноглобуліни. Виділяють 6 поколінь імуноглобулінів, і одними з останніх є гіперімуноглобуліни, збагачені специфічними, високоафінними антитілами до вірусних та бактерійних антигенів [10]. Гіперімуноглобуліни містять підвищену кількість нейтралізуючих антитіл до цитомегаловірусу, вірусів Епштейна-Барр і вірусів простого герпесу 1-го і 2-го типу. Принцип дії ЦМВ-і ВЕБ-нейтралізуючих антитіл заснований на позаклітинному зв'язуванні глікопротеїнів gp58, gp86, gp116 поверхні вірусу ЦМВ і gp350/220 ВЕБ, таким чином зв'язує вільний вірус і той, що виходить з клітини [33, 59]. Нині використовується імуноглобулін людини проти ВЕБ, основним компонентом якого є специфічні IgG. Препарат володіє не тільки віруснейтралізуючим, а й імуномодуючим ефектом, при цьому підвищує неспецифічну резистентність організму та стимулює цитотоксичні Т-лімфоцити по відношенню до інфікованих клітин. Використовують імуноглобулін внутрішньом'язово по 3 мл з інтервалом 48 годин, курсом в 4-5 введень. Неоцитотект має у своєму складі достовірно високий титр антитіл проти ЦМВ. Використання цих препаратів при ІМ є патогенетично обґрунтованим і достатньо безпечним. Високий профіль безпеки дозволяє широко використовувати внутрішньовенні імуноглобуліни в педіатричній практиці і навіть у неонатології.

На сучасному етапі нові терапевтичні підходи до лікування ІМ, в першу чергу, обумовлені імунологіч-

ними порушеннями, характерними для даного захворювання. Наявність порушень з боку імунної системи вимагає призначення імунокорекції залежно від провідних механізмів їх формування [1, 8, 9, 22]. З цією метою при затяжному перебігу ІМ виправдано використання синтетичного низькомолекулярного індуктору синтезу ендogenous інтерферону циклоферон, який володіє імуномодуючою, детоксуючою, інтерфероніндукуючою активністю та водночас має протизапальну дію, що робить цей препарат унікальним в плані спектру фармакологічних властивостей [55, 60, 61]. В нашій клініці накопичений досвід використання цього препарату за схемою: препарат у вигляді 12,5 % розчину по 2 мл (250 мг) вводимо внутрішньом'язово спочатку 1 раз на добу протягом 5 діб поспіль, потім ще 5 ін'єкцій препарату через день (усього 10 ін'єкцій на курс лікування), потім по 1 таблетці (150 мг) всередину два рази на добу. Відмічено, що лікувальний ефект посилюється при поєднанні з обробкою слизової оболонки піднебінних мигдаликів 5 % лініментом циклоферону 2-3 рази на добу [61, 62].

На думку Н.О. Маслова зі співавт., при лікуванні хворих з ІМ певну увагу заслуговує препарат анаферон, який має імуномодуючу і протівірусну дію, стимулює гуморальні та клітинні реакції імунної системи. Встановлено, що анаферон достовірно знижує концентрацію вірусів в уражених тканинах, ефективний при вірусно-бактерійних інфекціях верхніх дихальних шляхів, поєднується з антибактерійною і симптоматичною терапією. Анаферон призначається хворим з ІМ за схемою: у першу добу вранці 4 таблетки через 30 хв протягом 2 годин, ввечері – 3 таблетки через 30 хв протягом 1,5 годин. З другого дня по 1 таблетці три рази на день [63].

Добрий клініко-лабораторний ефект при середньотяжких і тяжких формах ІМ описаний при призначенні поліоксидонію, який має також детоксикаційні та антиоксидантні властивості. Його призначають парентерально по 6 мг 1 раз на добу перші три дні, потім по 6 мг 1 раз на добу, через день, всього 5-10 ін'єкцій на повний курс лікування [9, 16].

При лікуванні ІМ доведена ефективність використання сучасного імуномодуючого мікробного препарату субаліну (в одній дозі препарату міститься не менше 1×10^9 живих мікробних клітин *Bacillus subtilis*), що володіє також протівірусною та антибактерійною дією. Його призначають по 2 флакони всередину за 30-40 хв до прийому їжі 3 рази на добу протягом 14 днів поспіль [53].

В цілому позитивний досвід використання імуномодуляторів при ІМ залишає невирішеним питання

про вплив окремих препаратів залежно від етіології зазначеної інфекції [9].

Відомо, що найважливішою специфічною профілактикою вірусних інфекцій є введення вакцин. Протягом 27 років розробляються вакцини проти ЦМВ і ВЕБ. Всі ці дослідження проводяться за кордоном і знаходяться в III фазі клінічних досліджень вакцини: VCL-CB01, цитомегаловірусного глікопротеїну-B/MF59 і рекомбінантна gp350 (34) [64].

Таким чином, представлені дані клініко-патогенетичних особливостей при інфекційному мононуклеозі різної етіології дозволяють визначити значну доцільність застосування противірусної та імунотерапії.

Література

1. Подходы к диагностике хронических форм Эпштейна-Барр-вирусной инфекции у взрослых на основе комплексной оценки клинико-иммунологических показателей / [Г.М. Дубинская, Т.И. Коваль, В.А. Боднар и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2012. – № 3-4 (03). – С. 55-67.
2. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans / K. Kawa // Inf. J. Hematol. – 2000. – N 71. – P. 108-117.
3. Глей А.І. Аналіз помилок у діагностиці інфекційного мононуклеозу на догоспітальному етапі / А.І. Глей, Л.М. Вовк // Сучасні інфекції. – 2008. – №1. – С. 40-45.
4. Глей А.І. Ускладнення EBV-інфекційного мононуклеозу у дорослих / А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С. 21-25.
5. Oludare A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infection / A. Oludare // Clin. Microb. Rev. – 2011. – Vol. 24, N 1. – P. 193-209.
6. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний / Е.Б. Блохина // Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 65-70.
7. Li W. Epstein-Barr virus in hepatocellular carcinogenesis / W. Li // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10, N 23. – P. 3409-3413.
8. Діагностика, терапія і профілактика інфекційних хвороб в умовах поліклініки / За ред. М.А. Андрейчина. – Л.: вид-во "Медична газета України", 1996. – 352 с.
9. Краснов В.В. Инфекционный мононуклеоз: Клиника, диагностика, современные принципы лечения / В.В. Краснов. – Нижний Новгород: Б.К., 2003. – 44 с.
10. Arvin A. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis / A. Arvin. – Cambridge University Press, 2007. – 1408 p.
11. Huang Y. Postinfectious fatigue in adolescents and physical activity / Y. Huang // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2010. – Vol. 164, N 9. – P. 803-809.
12. Возіанова Ж.І. Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання / Ж.І. Возіанова, А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2004. – №2. – С. 37-41.
13. Инфекционный мононуклеоз как полиэтиологическое заболевание / [Л.Н. Гусева, Н.Ю. Егорова, В.П. Бойцов и др.] // Дальневосточный журн. инфекц. патологии. – 2005. – № 7. – С. 41.
14. Разгуляева А.В. Современные представления об этио-

логии и патогенезе инфекционного мононуклеоза / А.В. Разгуляева, О.П. Уханова // Наука и современность. – 2012. – С. 62-67.

15. Шестакова И.В. Эпштейна-Барр-вирусная инфекция у взрослых: вопросы патогенеза, клиники и диагностики / И.В. Шестакова, Н.Д. Ющук // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 40-44.

16. Шарипова Е.В. Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы) / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 5-12.

17. Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis / T. Bravender // Adolesc. Med. State Art Rev. – 2010. – Vol. 21, N 2. – P. 251-264.

18. Nishikawa J. Infectious mononucleosis with atypical manifestations accompanied by transient IgM antibody response for cytomegalovirus / J. Nishikawa // J. Infect. Chemother. – 2011. – Vol. 17, N 5. – P. 686-688.

19. Wang X. Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis / X. Wang // Virol. J. – 2010. – Vol. 7. – P. 247.

20. Olson D. Co-infection with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature / D. Olson, M.K. Huntington // S. D. Med. – 2009. – Vol. 62, N 9. – P. 351-353.

21. Gadea I. Infectious mononucleosis due to herpes simplex virus type 1 in a child / I. Gadea // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 13, N 6. – P. 520-521.

22. Клініко-лабораторні особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дорослих / [П.П. Кіш., Г.М. Коваль, В.О. Петров та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2013. – Т. 2, № 47. – С. 139-144.

23. Ader F. Fulminant Epstein-Barr virus (EBV) hepatitis in a young immunocompetent subject / F. Ader // Med. Mal. Infect. – 2006. – Vol. 36, N 7. – P. 396-398.

24. Dumortier J. EBV-induced fulminant hepatic failure: favorable outcome after liver transplantation / J. Dumortier // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2007. – Vol. 31. – P. 725-728.

25. Аналіз клінічних особливостей інфекційного мононуклеозу у дорослих в сучасних умовах / [В.А. Терешин, Я.А. Соцкая, О.В. Круглова та ін.] // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т. 15, № 6. – С. 161-164.

26. Гульман Л.А. Клинико-серологические критерии инфекционного мононуклеоза у детей / Л.А. Гульман, Л.М. Куртасова, А.А. Андреева // Детские инфекции. – 2004. – № 3. – С. 27-30.

27. Фомин В.В. Клиническая иммунология детских инфекций / В.В. Фомин. – Свердловск: Изд-во Урал. ун-та. – 1988. – 336 с.

28. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза / И.С. Марков. – К.: Артек, 2002. – С. 108-117.

29. Principles and practice of pediatric infectious diseases / Ed. by S.S. Long, L.K. Pickering, Ch.G. Prober. – Churchill Livingstone Inc., 1997. – 1821 p.

30. Современные аспекты диагностики острой вирусной инфекции Эпштейна-Барр / С.Н. Орлова, С.А. Машин, О.Р. Варникова, Т.М. Аленина // Вестн. Ивановской мед. академии. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 40-44.

31. Siennicka J. Laboratory diagnosis of Epstein-Barr virus infection / J. Siennicka, A. Trzcinska // Med. Dosw. Mikrobiol. – 2007. – Vol. 59, N 3. – P. 259-266.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

32. Amoli M. EBV immortalization of human B lymphocytes separated from small volumes of cryo-preserved whole blood / M. Amoli // *Intern. J. Epidemiology*. – 2008. – Vol. 37, N 1. – P. 141.
33. Molesworth S.J. EBV gH is essential for penetration of B cells but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells / S.J. Molesworth // *J. Virology*. – 2000. – Vol. 74. – P. 6324-6332.
34. Mrazek H. Subtractive hybridization identifies novel differentially expressed ncRNA species in EBV-infected human B cells / H. Mrazek // *Nucleic Acids Research*. – 2007. – Vol. 35, N 10. – P. 73.
35. Attarbaschi T. T-cell cytokine profile during primary Epstein-Barr virus infection (infectious mononucleosis) / T. Attarbaschi // *Eur. Cytokine Netw.* – 2003. – Vol. 14, N 1. – P. 34-39.
36. Anna M. The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders / M. Anna, T. Riccardo, D. Riccardo // *Haematol. Okt.* – 2010. – Vol. 95, N 10. – P. 1769-1777.
37. Liapis K. EBV-associated hemophagocytic syndrome / K. Liapis, J. Apostolidis, S. Delimpasis // *Am. J. Hematol.* – 2011. – Vol. 86, N 5. – P. 422.
38. Chiba T. Fatal chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking autoimmune hepatitis / T. Chiba // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 16, N 2. – P. 225-228.
39. Смирнов А.В. Современное представление о гепатитах, вызванных вирусами семейства герпеса / А.В. Смирнов, С.Б. Чуелов, А.Л. Россина // *Детские инфекции*. – 2008. – № 3. – С. 3-13.
40. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis / [U. Drubber, H.U. Kasper, J. Krupacz et al.] // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44, N 5. – P. 839-841.
41. Crum N.F. Epstein-Barr virus hepatitis: case series and review / N.F. Crum // *South. Med. J.* – 2006. – Vol. 5. – P. 74-76.
42. Gupta E. Epstein-Barr virus associated acute hepatitis with cross-reacting antibodies to other herpes viruses in immunocompetent patients: report of two cases / E. Gupta, V. Bhatia, A. Choudhary // *J. Med. Virol.* – 2013. – Vol. 85, N 3. – P. 519-523.
43. Fulminant hepatitis due to Epstein-Barr virus infection / [G.V. Papatheodoridis, J.K. Delladetsima, I. Kallierou et al.] // *J. Hepatol.* – 1995. – N 23. – P. 348.
44. Hinedi T.B. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult / T.B. Hinedi, R.S. Koff // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 48. – P. 539-541.
45. Markin R.S. Manifestations of Epstein-Barr virus-associated disorders in liver / R.S. Markin // *Liver*. – 1994. – Vol. 14. – P. 1-13.
46. Mendez-Sanchez N. Hepatic manifestations of Epstein-Barr viral infection / N. Mendez-Sanchez, C. Aguilar-Dominguez, N.C. Chavez-Tapia // *Ann. Hepatol.* – 2005. – Vol. 4, N 3. – P. 205-209.
47. Yuge A. Persistent hepatitis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection / A. Yuge // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 74-76.
48. Юган Я.Л. Клініко-біохімічні особливості та оптимізація лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит після перенесеного інфекційного мононуклеозу на тлі нейроциркуляторної дистонії в амбулаторних умовах / Я.Л. Юган // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць*. – Київ; Луганськ, 2013. – Вип. 3 (117). – С. 172-194.
49. Huang J. Regulation of EBV lytic replication in epithelial cells / J. Huang // *Dissertation Abstracts International*. – 2004. – Vol. 66, N 4. – P. 1896.
50. Xue A. Complexities associated with expression of Epstein-Barr virus (EBV) lytic origins of DNA replication / A. Xue // *Nucleic Acids Research*. – 2007. – Vol. 35, N 10. – P. 3391.
51. Tsurumi T. Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies / T. Tsurumi, M. Fujita, A. Kudoh // *Rev. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 15, N 1. – P. 3-15.
52. Клініко-імунологічні паралелі інфекційного мононуклеозу різного ступеня тяжкості / [Т.І. Коляда, В.М. Козько, Н.Ф. Меркулова та ін.] // *Інфекційні хвороби*. – 2007. – № 1. – С. 10-13.
53. Казмирчук В.Е. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа) / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. – 2011. – № 4 (43). – С. 69-75.
54. Fota-Markowska H. Profile of microorganisms isolated in nasopharyngeal swabs from the patients with acute infectious mononucleosis / H. Fota-Markowska // *Wiad. Lek.* – 2002. – Vol. 55, N 3-4. – P. 150-157.
55. Вплив циклоферону на цитокіновий профіль крові та продукцію прозапальних цитокінів в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на хронічний тонзиліт / [В.Р. Демченков, В.М. Фролов, М.О. Пересадин та ін.] // *Укр. мед. альманах*. – 2012. – № 3. – С. 65-69.
56. Dakdouki G.K. Azythromycin-induced rash in infectious mononucleosis / G.K. Dakdouki, K.H. Obeid, S.S. Kanj // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34, N 12. – P. 939-941.
57. Kieff E. Epstein-Barr virus and its replication / E. Kieff, A.B. Rickinson // *Fields virology*. – 2007. – Vol. 2. – P. 2603-2654.
58. Пастернак И.Я. Состояние печени и некоторые лабораторные показатели при инфекционном мононуклеозе / И.Я. Пастернак // *Саратовский науч.-мед. вестник*. – 2002. – № 1(1). – С. 47.
59. Prota A.E. The crystal structure of human CD21: implications for EBV and C3d binding / A.E. Prota // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – Vol. 99. – P. 10641-10646.
60. Оценка эффективности иммуномодулирующего препарата циклоферона при лечении больных инфекционным мононуклеозом / В.А. Терёшин, Я.А. Соцкая, Я.Л. Юган, Л.Ф. Антонова // *Актуальные инфекционные заболевания: клиника, диагностика, лечение и профилактика: наук.-практ. конф. (Київ 28-29 ноября 2013 г.)* – К.: Воен.-мед. академия, 2013. – С. 336-349.
61. Романцов М.Г. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклоферона / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко. – СПб, 1998. – 86 с.
62. Терешин В.А. Влияние циклоферона на динамику ФНО-α и показатели макрофагальной фагоцитирующей системы у больных острым тонзиллитом смешанной вирусно-бактериальной этиологии / В.А. Терешин // *Укр. мед. альманах*. – 2005. – № 8(5). – С. 131-133.
63. Применение анаферона в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза у взрослых / [Н.О. Маслова, М.Н. Ботвинник, И.В. Житина и др.] // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. – 2008. – № 12 – С. 127-129.
64. Sokal E.M. Young healthy adults with recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr Virus vaccine / E.M. Sokal // *JID*. – 2007. – Vol. 196, N 1. – P. 1749-1753.

**MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS
AND TREATMENT INFECTIOUS
MONONUCLEOSIS**

V.O. Tyeryoshyn, Ya.L. Yuhan

SUMMARY. Presents modern information about the features immunopathogenesis of infectious mononucleosis. This review provides informations on the relationship clinical manifestations of disease and

immune response mechanisms during infection. This review lights the discussion questions of treatment of infectious mononucleosis and expediency of using antiviral and immunomodulatory therapy.

Key words: *infectious mononucleosis, immunity, pathogenesis, treatment.*

Отримано 19.05.2014 р.

Ю.Ю. Рябоконь, М.А. Андрейчин, В.О. Туманський

СПЕКТР ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ПЕЧІНЦІ

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

Проаналізовано спектр позапечінкових проявів у 86 хворих на хронічний гепатит С залежно від ступеня фіброзу печінки та гістологічної активності. Показано збільшення частоти виявлення змішаних кріоглобулінів у сироватці крові та маніфестації клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому при прогресуванні стадії фіброзу печінки до F 3-4 та збільшенні гістологічної активності до А3.

Ключові слова: хронічний гепатит С, позапечінкові прояви, морфологічні зміни в печінці.

Особливістю хронічного гепатиту С (ХГС) є високий ризик розвитку широкого спектру позапечінкових (ПП) проявів [1]. Роль HCV як провідного етіологічного чинника є доказаною в розвитку змішаної кріоглобулінемії (КГЕ) та обумовленого нею КГЕ-синдрому. Для таких ПП проявів, як гематологічні (В-клітинна неходжкінська лімфома, імунна тромбоцитопенія), ендокринологічні (гіпер- і гіпотиреоз, цукровий діабет 2-го типу), шкірні (червоний плоский лишай, вузлова еритема, пізня шкірна порфірія), ураження слинних залоз й очей (синдром Шегрена, виразки роговиці), є докази ролі HCV як одного з етіологічних чинників [2].

Вважається, що в розвитку ПП проявів основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею [1, 3]. Доведеною є можливість низького рівня реплікації HCV у тканинах нелімфоїдного походження, а саме в ендотелії судин, епітеліальних клітинах слизової оболонки порожнини рота, слинних залоз, що дозволяє обговорювати можливість прямої дії вірусу [4]. Проте головне значення в розвитку ПП проявів ХГС має лімфотропність HCV з переважною його локалізацією в В-клітинах. Результатом взаємодії поверхневих антигенів HCV зі специфічними рецепторами CD81 на поверхні В-лімфоцитів є зниження порога активації В-лімфоцитів, підвищення експресії

білка Bcl-2, що пригнічує їх апоптоз, внаслідок чого має місце моно- та поліклональна проліферація В-лімфоцитів з підвищеною продукцією аутоантитіл, формуванням імунних комплексів, змішаних кріоглобулінів. Все це створює субстрат імунопатологічних реакцій, які є основою ПП уражень [3, 5].

Наявність особливостей ураження печінки у хворих з HCV-асоційованою змішаною КГЕ – дискусійне питання. Існує гіпотеза про перевагу у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ менш вираженого ураження печінки. На думку авторів [6], запобігання інфікуванню гепатоцитів є можливим через блокування рецепторів до ліпопротеїдів дуже низької щільності, через які HCV шляхом ендоситозу потрапляє в печінкові клітини, моноклональними IgM-к з активністю ревматоїдного фактора. Однак результати досліджень більшості інших авторів показали, що у значної кількості хворих на HCV-інфекцію зі змішаною КГЕ характерним є виражений фіброз з перевагою цирозу печінки [7, 8].

Мета роботи – проаналізувати спектр позапечінкових проявів у хворих на хронічний гепатит С залежно від морфологічних змін у печінці.

Пацієнти і методи

У дослідження було включено 86 хворих на ХГС, які перебувають на диспансерному обліку та лікуються в гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Вік пацієнтів від 20 до 60 років, в середньому – $(45,3 \pm 1,1)$ року. Серед обстежених 34 чоловіки і 52 жінки. Пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та за умови підписання інформованої згоди. На момент обстеження хворі не отримували лікування протівірусними засобами. За необхідності хворих консультували вузькі спеціалісти, зокрема ендокринолог, нефролог, гематолог, невролог.

Стадію фіброзу печінки та гістологічну активність у 41 хворого визначали за шкалою METAVIR при гістологічному дослідженні гепатобіоптатів (морфологіч-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

не дослідження проведено завідувачем кафедри патологічної анатомії ЗДМУ професором Туманським В.О.) та у 45 пацієнтів на основі розрахункового тесту «Фібротест» (комерційна лабораторія «Synevo», ліцензія МОЗ України АВ№394464). Залежно від стадії фіброзу печінки хворі були розділені на групи: 34 пацієнти зі стадіями F1-2 та 52 хворих зі стадіями F3-4. Залежно від гістологічної активності процесу в печінці хворі були розділені на групи: 31 хворий з активністю A1, 28 пацієнтів з активністю A2, 27 пацієнтів з активністю A3.

Спектрофотометричним методом визначали вміст кріоглобулінів у сироватці крові за методикою, принцип якої полягає у вираховуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові у буфері (рН=8,6) при 4 °С та 37 °С. Імуноферментним методом в сироватці крові визначено вміст тиреотропного гормону, вільного трийодтироніну, вільного тироксину, антитіл до тиреоглобуліну та антитіл до тиреоїдної пероксидази відповідно до методик, запропонованих виробниками (DRG International Inc., MICROWELL ELISA, USA). Контрольну групу склали 20 здорових людей. Спеціальні дослідження проведені в центральній науково-дослідній лабораторії ЗДМУ (завідувач – професор Абрамов А.В.). Отримані дані опрацьовані методами варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведеного аналізу ПП проявів у хворих на ХГС залежно від стадії фіброзу печінки виявлено, що наявність в сироватці крові змішаних кріоглобулінів у пацієнтів зі стадіями F3-4 відзначено частіше ($\chi^2=12,4$; $p<0,01$), ніж у хворих зі стадіями фіброзу печінки F1-2 (табл. 1). Прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС супроводжувалося збільшенням ($p<0,01$) концентрації змішаних кріоглобулінів у сироватці крові, що склала $(3,24\pm0,19)$ од. у хворих зі стадіями F1-2 проти $(4,28\pm0,13)$ од. у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F3-4.

Збільшення частоти виявлення змішаних кріоглобулінів та рівня підвищення їх вмісту в сироватці крові у хворих на ХГС при прогресуванні фіброзу печінки асоціювалося з маніфестацією клінічних проявів КГЕ-синдрому. Так, у хворих зі стадіями фіброзу печінки F3-4 частота виявлення судинної пурпури ($\chi^2=12,3$; $p<0,01$), триади Мельтцера ($\chi^2=5,2$; $p<0,05$), геморагічного васкуліту ($\chi^2=4,9$; $p<0,05$) була вище, ніж у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F1-2. Проте не було виявлено статистично значущої різниці ($p>0,05$) в частоті реєстрації таких клінічних проявів, як виражена загальна слабкість, артралгії та ураження нирок в рамках КГЕ-синдрому залежно від стадії фіброзу печінки (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняння частоти виявлення клініко-біохімічних ознак змішаної КГЕ у хворих на ХГС залежно від стадії фіброзу печінки

Симптом	Хворі на ХГС	
	стадії фіброзу печінки F1-2 (n=34)	стадії фіброзу печінки F3-4 (n=52)
Наявність змішаної КГЕ	22 (64,7 %)	49 (94,2 %)*
Виразена загальна слабкість	27 (79,4 %)	48 (92,3 %)
Артралгії	14 (41,2 %)	27 (51,9 %)
Судинна пурпура	6 (17,6 %)	29 (55,8 %)*
Триада Мельтцера	2 (5,9 %)	13 (25,0 %)*
Геморагічний КГЕ-васкуліт	1 (2,9 %)	10 (19,2 %)*
Ураження нирок	1 (2,9 %)	1 (1,9 %)

Примітка. * – різниця достовірна ($p<0,05-0,01$) порівняно з хворими зі стадіями фіброзу печінки F1-2.

За результатами кореляційного аналізу виявлено позитивний кореляційний зв'язок між кількісним вмістом змішаних кріоглобулінів в сироватці крові та ступенем виразності фіброзу печінки ($r=+0,49$, $p<0,01$).

Аналіз даних лабораторних досліджень, що вказують на ураження щитоподібної залози у хворих на ХГС, показав наявність змін цих параметрів як у хворих зі стадіями фіброзу печінки F1-2 – у 15 (44,1 %) випадках, так і у пацієнтів зі стадіями F3-4 – у 30 (57,7 %) випадках ($\chi^2=1,52$; $p>0,05$). В поодиноких

випадках мала місце наявність у сироватці крові лише органоспецифічних автоантитіл без порушення функції щитоподібної залози: в 1 (2,9 %) хворого на ХГС з наявністю фіброзу печінки F1-2 та у 3 (5,8 %) пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F3-4. Проте в більшості випадків у пацієнтів обох груп зафіксовано переважно наявність змін лише вмісту гормонів щитоподібної залози. Найчастіше у хворих обох груп реєструвалося зниження вмісту вільного трийодтироніну в сироватці крові: у кожного четвертого пацієнта

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ента зі стадіями фіброзу печінки F1-2 в межах від 14,3 % до майже в 2 рази нижче за мінімальне референтне значення та у кожного п'ятого хворого зі стадіями фіброзу печінки F3-4 від 21,4 до 54,3 % нижче за мінімальне референтне значення.

Аналіз інших ПП проявів, що виходять за межі КГЕ-синдрому, показав відсутність статистично значущої різниці в частоті їх виявлення ($p>0,05$) у хворих на ХГС з різними стадіями фіброзу печінки. Так, цукровий діабет 2-го типу було зареєстровано в 1 (2,9 %) хворого зі стадіями F1-2 та 3 (5,8 %) пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F3-4, сухий синдром у 4 (11,8 %) та 13 (25,0 %), червоний плоский лишай в 1 (2,9 %) та 1 (1,9 %), периферичну сенсорну полінейропатію в 1 (2,9 %) та 2 (3,8 %) хворих відповідно. Окремі ПП прояви, а саме імунну тромбоцитопенію (5 – 9,6 %), пізню шкірну порфірію (1 – 1,9 %), В-клітинну неходжкінську лімфому (1 – 1,9 %) було зареєстровано тільки у хворих зі стадіями фіброзу печінки F3-4.

За результатами зіставлення ступеня виразності фіброзу печінки та гістологічної активності було

відзначено, що висока активність A3 частіше ($\chi^2=6,42$; $p<0,01$) асоціювалася зі стадіями фіброзу печінки F3-4 – у 22 (81,5%), порівняно з пацієнтами, що мали стадії фіброзу F1-2 – у 5 (19,2 %). При цьому за наявності гістологічної активності як A2, так і A1, фіброз печінки F1-2 та F3-4 реєстрували з однаковою частотою. Кореляційний аналіз показав наявність прямого зв'язку між стадією фіброзу печінки та ступенем гістологічної активності ($r=+0,36$, $p<0,05$).

Подальший аналіз показав, що наростання гістологічної активності до ступеня виразності A3 поєднувалося найчастіше зі стадіями фіброзу печінки F3-4, що обумовило найчастішу появу окремих ознак КГЕ-синдрому у пацієнтів з гістологічною активністю A3, порівняно з хворими, які мали гістологічну активність A1. Висока гістологічна активність A3 асоціювалася зі збільшенням частоти виявлення тріади Мельтцера ($\chi^2=5,4$; $p<0,05$) й геморагічного КГЕ-васкуліту ($\chi^2=4,9$; $p<0,05$), порівняно з пацієнтами з гістологічною активністю A1 запального процесу в печінці (табл. 2).

Таблиця 2

Частота виявлення позапечінкових проявів у хворих на ХГС залежно від активності запального процесу в печінці

Показник	Хворі на ХГС					
	активність A1 (n=31)		активність A2 (n=28)		активність A3 (n=27)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Наявність змішаної КГЕ	22	71,0	25	89,3	24	88,9
Виражена загальна слабкість	24	77,4	26	92,9	25	92,6
Артралгії	12	38,7	13	46,4	16	59,3
Судинна пурпура	10	32,3	10	35,7	15	55,5
Тріада Мельтцера	2	6,5	5	17,9	8*	29,6
Геморагічний КГЕ-васкуліт	1	3,2	4	14,3	6*	22,2
Ураження нирок	1	3,2	1	3,6	-	
Ураження щитоподібної залози	15	48,4	13	46,4	17	62,9
Цукровий діабет 2-го типу	2	6,5	-		2	7,4
Сухий синдром	6	19,4	2	7,1	9	33,3
Імунна тромбоцитопенія	2	6,5	1	3,6	2	7,4
В-клітинна неходжкінська лімфома	1	3,2	-		-	

Примітка. * – різниця достовірна ($p<0,05$) порівняно з хворими з активністю запального процесу в печінці A1.

Встановлені в нашому дослідженні дані щодо частоти виявлення біохімічних ознак і клінічних проявів HCV-асоційованої змішаної КГЕ залежно від стадії фіброзу печінки та гістологічної активності, наявність прямого корелятивного зв'язку між кількісним вмістом кріоглобулінів у сироватці крові та стадією фіброзу печінки, між стадією фіброзу печінки та ступенем виразності гістологічної активності, свідчать про значну роль прогресування ступеня ураження печінки в маніфестації КГЕ-синдрому. Думку про те, що змішана

КГЕ є цінним прогностичним індикатором підвищеного ризику прогресування ХГС у цироз печінки [9], підтверджують дослідження, які показали наявність більш високого ступеня фіброзу печінки за шкалою METAVIR у хворих на ХГС зі змішаною КГЕ, на відміну від хворих на ХГС без змішаної КГЕ, за однакових середніх індексів гістологічної активності печінкового процесу [10, 11]. На думку авторів [12], у розвитку КГЕ-синдрому на стадії цирозу печінки певну роль відіграє порушення функції видалення ретикулоендо-

теліальною системою імунних комплексів. Ступінь виразності аутоімунних порушень, а саме наявність змішаних криоглобулінів та органонеспецифічних антитіл, за даними дослідників [13, 14], асоціюються з тяжким фіброзом печінки у хворих на ХГС.

Наводимо клінічне спостереження.

Хвора С., 1975 р.н. (карта стаціонарного хворого № 3307), надійшла у відділення гепатологічного центру ЗОІКЛ 26.05.2011 р. зі скаргами на виражену загальну слабкість, артралгії, періодичну тяжкість у правому підребер'ї.

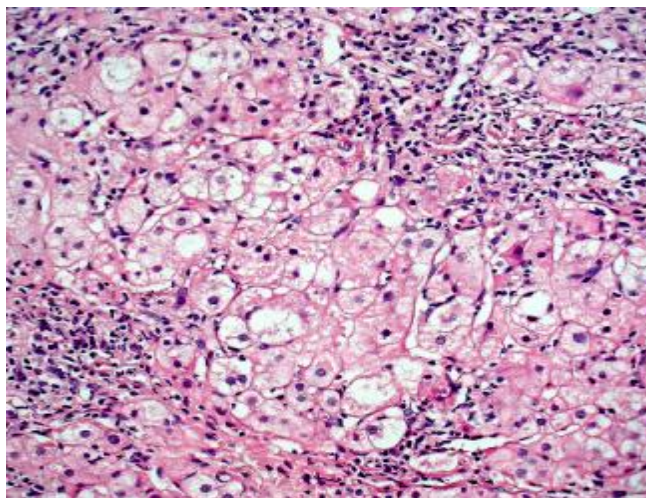
За даними анамнезу відомо, що в 1988 р. перехворіла на тяжку форму гострого гепатиту В, з приводу чого отримувала стаціонарне лікування протягом 4 місяців, проте в подальшому не перебувала на диспансерному обліку та не була обстежена. За даними епідеміологічного анамнезу, в 1987-1988 рр. хвора отримувала хірургічне лікування, що супроводжувалось гемотрансфузіями.

У 2010 р. звернулась до терапевта з приводу вираженої слабкості й болю в суглобах, які турбували протягом року. При обстеженні було виявлено зміни в печінкових пробах: загальний білірубін 27,6 мкмоль/л, активність АлАТ 3,3 ммоль/(год×л), в крові виявлено позитивні сумарні anti-HCV, у зв'язку з чим хвора була спрямована до гепатологічного центру.

Вперше хвора звернулась в гепатологічний центр ЗОІКЛ в травні 2011 р. та була госпіталізована. При огляді у відділенні відзначена субіктиричність склер, на шкірі верхнього плечового поясу множинні крупні телеангіоектазії, пальмарна еритема, на шкірі рук псоріатичний висип. При пальпації відзначено збільшення розмірів печінки на 1,5 см та селезінки на 2 см. При УЗД підтверджено збільшення розмірів печінки та селезінки, виявлено збільшення селезінкової вени до 8 мм.

У результатах лабораторних досліджень: загальний білірубін – 25,6 мкмоль/л, активність АлАТ – 4,3 ммоль/(год×л), показник тимолової проби – 8,0 од.; у загальному аналізі крові ер. $4,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобін 130 г/л, лейкоц. $2,6 \times 10^9/л$, еоз. 3 %, п. 2 %, с. 41 %, лімф. 51 %, мон. 3 %, тромбоц. $160 \times 10^9/л$, ШОЕ 15 мм/год. У крові методом ІФА позитивні «anti-HCVcor IgM+», «anti-HCV IgG+»; методом ПЛР «HCV-RNA+». Показники тиреоїдної панелі без відхилень від референтних значень. У сироватці крові виявлені криоглобуліни (3,8 опт. од.).

За результатами морфологічного дослідження гепатобіоптату (№ 26945-49/2011) виявлено мікронодулярний цироз печінки з наявністю імунноклітинних «східчастих некрозів» у псевдодольках (мал. 1).



Мал. 1. Морфологічна картина печінки хворої С., 1975 р.н., зі стадією фіброзу печінки F4 та гістологічною активністю А3. Забарвлення гематоксилін-еозином ×500.

В умовах стаціонарного лікування хвора отримала курс базисного патогенетичного лікування. Від проведення протівірусної терапії відмовилася. Було призначено препарати урсодезоксихолевої кислоти тривалим курсом, надані рекомендації щодо диспансерного спостереження.

Наступного разу хвора звернулася до гепатологічного центру та була госпіталізована (карта стаціонарного хворого № 1209) в квітні 2012 р. зі скаргами на виражену загальну слабкість, наявність болю в суглобах верхніх і нижніх кінцівок, появу висипу на шкірі гомілок.

При огляді відзначено наявність на шкірі гомілок та стоп множинних елементів геморагічного висипу діаметром до 2-3 мм, які не зливалися та не викликали суб'єктивних відчуттів (мал. 2), що свідчило про маніфестацію геморагічного КГЕ-васкуліту.



Мал. 2. Геморагічний КГЕ-васкуліт у хворої на ХГС 1975 р. н.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними УЗД підтверджено збереження збільшених розмірів печінки на 1,5 см, прогресування збільшення розмірів селезінки до +4,0 см та розмірів селезінкової вени до 10 мм. В результатах лабораторних досліджень: загальний білірубін – 22,6 мкмоль/л, активність АлАТ – 3,7 ммоль/(год×л), показник тимолової проби – 11,5 од.; у загальному аналізі крові лейкопенія $3,2 \times 10^9$ /л, лімф. 48 %, тромбоцитопенія 58×10^9 /л; у протеїнограмі гіпоальбумінемія 40 %, гіпер-γ-глобулінемія 37 %; сечовина та креатинін крові в межах референтних значень; загальний аналіз сечі без патологічних змін. У крові методом ПЛР «HCV-RNA+», генотипувати вірус не вдалося, вірусне навантаження склало $2,09 \times 10^5$ МО/мл. У крові виявлено наростання рівня змішаних кріоглобулінів до 4,1 од.

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої ХГС з високою активністю (А3) був діагностований цироз печінки на стадії F4. В цей період виявлялися в крові змішані кріоглобуліни та клінічні ознаки тріади Мельтцера. Протягом року спостереження було відзначено наростання рівня змішаних кріоглобулінів та маніфестація геморагічного КГЕ-васкуліту.

Висновки

1. Хронічний гепатит С у хворих зі стадіями фіброзу печінки F3-4 характеризується частішою появою в сироватці крові змішаних кріоглобулінів ($\chi^2=12,4$; $p<0,01$), вищим їх кількісним вмістом ($p<0,05$), збільшенням частоти маніфестації клінічних ознак кріоглобулінемічного синдрому: судинної пурпури ($\chi^2=12,3$; $p<0,01$), тріади Мельтцера ($\chi^2=5,2$; $p<0,05$), геморагічного васкуліту ($\chi^2=4,9$; $p<0,05$), ніж у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F1-2.

2. Наростання гістологічної активності до ступеня виразності А3 поєднується у 81,5 % хворих зі стадіями фіброзу печінки F3-4, що обумовлює найчастішу появу тріади Мельтцера ($\chi^2=5,4$; $p<0,05$) й геморагічного КГЕ-васкуліту ($\chi^2=4,9$; $p<0,05$).

3. Наявність зв'язків ступеня виразності морфологічних змін у печінці з розвитком та маніфестацією змішаної кріоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С обумовлює перспективність подальших досліджень в цьому напрямку щодо індивідуалізації патогенетичного лікування хворих.

Література

1. Крель П.Е. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / П.Е. Крель, О.Д. Цинзерлинг // Терапевт. архив. – 2009. – № 11. – С. 63-68.
2. Saadoun D. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / D. Saadoun, D.A. Laudau, L.H. Calabrese // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1234-1242.

3. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F.G. De Rosa // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.

4. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова // Клини. гепатология. – 2005. – № 2. – С. 3-11.

5. Weng W.-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W.-K. Weng, S. Levy // Leukemia Lymphoma. – 2003. – Vol. 44. – P. 1112-1113.

6. Agnello A. Hepatitis C virus infection and type II cryoglobulinemia: an immunological perspective / A. Agnello // Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – P. 1375-1379.

7. De Rosa F. Observations on cryoglobulin testing: II. The association of oligoclonal mixed cryoglobulinemia with cirrhosis in patients infected with hepatitis C virus / F. De Rosa, G. Abel, V. Agnello // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 36, N 9. – P. 1956-1957.

8. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection: cause or effect? / [D. Siagris, M. Christofidou, A. Tsamandas et al.] // J. Infect. – 2004. – Vol. 49, N 3. – P. 236-241.

9. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis / Z. Kayali, V.E. Buckwold, B. Zimmerman, W.N. Schmidt // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 978-985.

10. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology / [W.N. Schmidt, J.T. Stapleton, D.R. La Brecque et al.] // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 737-744.

11. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C / [D. Saadoun, T. Asselah, M. Resche-Rigon et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, N 6. – P. 1337-1345.

12. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит / В.В. Серов, З.Г. Апросина. – М.: Медицина, 2004. – 384 с.

13. Non-organospecific autoantibodies in chronic hepatitis C patients: association with histological activity and fibrosis / [P. Chretien, M. Chousterman, Abd. Alsamad et al.] // J. Autoimmun. – 2009. – Vol. 32. – P. 201-205.

14. Smooth muscle antibodies and cryoglobulinemia are associated with advanced liver fibrosis in Brazilian hepatitis C virus carriers / [L.J. Andrade, P.R. Santana de Melo, A.M. Atta et al.] // Braz. J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 15, N 1. – P. 306-309.

RANGE OF EXTRAHEPATIC IMPLICATIONS AT PATIENTS WITH THE CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON MORPHOLOGICAL CHANGES IN LIVER

Yu.Yu. Ryabokon, M.A. Andreychyn, V.A. Tumansky

SUMMARY. The range of extrahepatic implications at 86 patients with chronic hepatitis C depending on fibrosis stage and histological activity is analysed. The augmentation of frequency of identification of the admixed cryoglobulins in blood serum and a manifestation of clinical signs of a cryoglobulinemia syndrome is shown at advance of a fibrosis of liver to F 3-4 and augmentation of histological activity to A3.
Key words: chronic hepatitis C, extrahepatic implications, morphological changes in liver.

Отримано 26.12.2013 р.

Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, О.Я. Пришляк, Н.М. Дьоміна, Л.Р. Грижак, М.В. Федорів

**СТРУКТУРА УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ
У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ**Івано-Франківський національний медичний університет,
Івано-Франківський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом

Узагальнено результати обстежень 40 ВІЛ-інфікованих пацієнтів із різноманітною патологією периферичної та центральної нервової системи. Продемонстрована структура клінічних форм неврологічних захворювань, особливості їх етіології на різних стадіях ВІЛ-інфекції. Патологія периферичної нервової системи головним чином представлена полінейропатією токсичного і судинного ґенезу, а центральної нервової системи – менінгоенцефалітом, під впливом опортуністичних мікроорганізмів – токсоплазм, мікобактерій туберкульозу, герпесвірусів.

Ключові слова: ураження нервової системи, ВІЛ-інфекція.

Ураження нервової системи є одним із багатогранних проявів ВІЛ-інфекції на різних її стадіях. Найчастіше спостерігаються полінейропатії поєданого токсичного, судинного, вірусного ґенезу. Патологія центральної нервової системи у вигляді менінгіту й енцефаліту виникає вже на стадії вираженого імунodefіциту, при цьому переважають загальномоzkові та нервово-психічні симптоми, мозкова кома, судоми, розлади мови, парези кінцівок [1]. Можливе ураження спинного мозку дифузного характеру, яке приводить до спастичної тетраплегії або спастичного парезу кінцівок із порушенням усіх видів чутливості, розладами функції тазових органів [2, 3]. Частота цих проявів ВІЛ-інфекції зростає разом зі збільшенням кількості пацієнтів, які поступають у стаціонар на пізніх стадіях захворювання [4]. Згідно з даними літератури, симптомокомплекс ураження ЦНС виявляють у 10-45 % осіб, які мають ініціальні прояви ВІЛ-інфекції, у 30 % хворих, які поступають на стаціонарне лікування, та у 80-90 % померлих від СНІДу виявляють патоморфологічні зміни в речовині мозку [5, 6].

Етіологічна інтерпретація захворювання доволі складна і довготривала. Методами нейровізуалізації у речовині головного мозку виявляють вогнищеві зміни різноманітного характеру. У спинномозковій рідині частіше спостерігаються плеоцитоз й підви-

щення рівня білка, а методами бактеріологічного дослідження та полімеразно-ланцюгової реакції встановлюють етіологію опортуністичного захворювання ЦНС. Проте, частина пацієнтів на ранніх стадіях захворювання залишається з недіагностованими і нелікованими неврологічними недугами, що призводить до поглиблення патологічного процесу і погіршення прогнозу [7-9]. Тому важливим є, з практичного досвіду роботи, встановити основний спектр поширених неврологічних захворювань, які трапляються у ВІЛ-інфікованих хворих, для своєчасного обрання тактики їх курації.

Мета: вивчити структуру уражень нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб у поєднанні із клінічними особливостями їх перебігу та етіологічного чинника.

Пацієнти і методи

Обстежено 40 хворих (32 чоловіки і 8 жінок) із ознаками патології периферичної та центральної нервової системи (ПНС і ЦНС). Вивчено клінічну симптоматику, рівень CD4+-Т-лімфоцитів, результати дослідження спинномозкової рідини методом ПЛР, даних методів нейровізуалізації – магнітно-резонансної томографії (МРТ) та комп'ютерної томографії (КТ) головного мозку, а також результати дослідження автопсійного матеріалу у померлих хворих.

Результати досліджень та їх обговорення

За останні 5 років кількість ВІЛ-інфікованих хворих із патологією нервової системи зростає, що пов'язано зі збільшенням загальної кількості ВІЛ-інфікованих осіб, що виявляються на пізній стадії ВІЛ-інфекції (СНІД), вже з появою тяжких опортуністичних захворювань. Найпоширенішими є ураження периферичної нервової системи різноманітного ступеня виразності. Вони проявляються зниженою чутливістю за типом «шкарпеток» і «рукавичок», м'язовою слабкістю і спостерігаються вже в І-II, але їхні прояви поглиблюються в III-IV стадіях захворювання, змінюється й етіологічна їх суть. Як видно з даних таблиці 1, у 12,5 %

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

осіб на I-III стадіях захворювання спостерігалася слабо виражена периферична полінейропатія внаслідок опосередкованого впливу ВІЛ (васкуліт, що пов'язаний із циркулюючими імунними комплексами), оскільки були виключені інші чинники. Проте, найпоширенішою причиною полінейропатій були токсичні чинники: зло-

живання алкоголем – 45,0 % та наркотичними засобами – 20,0 %, що часто поєднувалися. Виражена полінейропатія у хворих в стадії СНІДу супроводилася ураженнями ЦНС вірусами: цитомегаловірусом (ЦМВ) – 12,5 %, Епштейна-Барр вірусом (ЕБВ) – 2,5 %, а також ВІЛ (СНІД-дементний комплекс – 10,0 %).

Таблиця 1

Ураження периферичної та центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих хворих

Ураження нервової системи	Причинний фактор	Стадія ВІЛ-інфекції	Кількість	
			абс.	%
Полінейропатія	ВІЛ	I-III	5	12,5
	СН	I-IV	8	20,0
	алкоголь	I-IV	18	45,0
	ЦМВ	IV	5	12,5
	ЕБВ	IV	1	2,5
Вегетосудинна дистонія	Алкоголь, наркотики, куріння, стрес, токсоплазмоз	I-III	13	32,5
Дисциркуляторна енцефалопатія	Ангіопатія	II-III	3	7,5
Корінцевий синдром	Остеохондроз хребта	I-IV	6	15,0
	Туберкульозний спондиліт	IV	1	2,5
	Метастази в хребці	IV	1	2,5
Гангліоневрит, оперізувальний герпес	VZV	II-IV	4	10,0
Гнійний менінгіт	Невстановленої етіології	III-IV	2	5,0
	Бактерійний		4	10,0
Криптококовий менінгіт та енцефаліт	<i>Cryptococcus neoformans</i>	IV	10	25,0
Токсоплазмоз мозку	<i>Toxoplasma gondii</i>	IV	16	40,0
Туберкульозний менінгіт та енцефаліт	МБТ	IV	5	12,5
Герпетичний енцефаліт	ВПГ 1-го типу	IV	3	7,5
ЦМВ-енцефаліт	ЦМВ	IV	9	22,5
ЕБВ-енцефаліт	EBV	IV	3	7,5
СНІД-дементний комплекс	ВІЛ	IV		
			12	30,0
			4	10,0
Прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія	JC-вірус*	IV	3	7,5
Ішемічний інсульт	Ангіопатія	IV	3	7,5

Примітка. * – наявність ДНК JC-вірусу не визначали.

Вегетосудинна дистонія спостерігалася у 32,5 % хворих і проявлялася коливаннями артеріального тиску, тахікардією, неприємними відчуттями в ділянці серця, періодичним болем голови. У даної категорії пацієнтів ці явища виникали на тлі зловживання алкоголем, куріння. У певної частини з них (у 8 з 13 пацієнтів) вегето-судинні розлади асоціювалися з наявністю в організмі токсоплазм в ймовірно активному стані (анти-*Toxoplasma gondii* IgG > 100 Од/мл).

У пацієнтів в II-III стадії ВІЛ-інфекції, які скаржилися на погіршення пам'яті, запаморочення, ослаблення слуху, діагностовано дисциркуляторну енцефалопатію (7,5 %). Вони добре піддавались лікуванню ноотропними та судинорозширювальними препаратами. В осіб з вираженим больовим корінцевим синдромом, руховими та чутливими розладами кінцівок діагностовано різноманітну патологію

хребта: остеохондроз – у 6, туберкульозний спондиліт – в 1, метастаз пухлини легень у хребет – в 1 (мал. 1). Диференційну діагностику проведено за допомогою МРТ або КТ відповідного відділу хребта. Біль за ходом чутливих нервових волокон також був пов'язаний із оперізувальним герпесом (VZV) – 10,0 %. Пацієнти, які мали різноманітні ураження ЦНС, закономірно перебували в IV стадії ВІЛ-інфекції за клінічними та імунологічними показниками (CD4+ – Т-лімфоцити були в межах 11-320 кл./мкл крові). У 25,0 % випадків діагностовано криптококовий менінгіт та менінгоенцефаліт, у 15,0 % – гнійний менінгіт, що був зумовлений *S. aureus* – у 3, та *Acinetobacter baumannii* – в 1. Залишилась невстановленою етіологія менінгіту у 2 осіб, але позитивний ефект від лікування антибіотиками свідчив на користь його бактерійної природи.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Метастатична пухлина в тілі хребця L1.

Доволі поширеним явищем у цій категорії пацієнтів є церебральний токсоплазмоз (40,0 %) та ЦМВ-енцефаліт (22,5 %). У хворих з токсоплазмозним енцефалітом спостерігалися загальномозкові симптоми аж до коматозного стану, однобічні парези верхніх або нижніх кінцівок. У 3 осіб мало місце ураження органу зору за типом хоріоретиніту (1), пігментної дегенерації сітківки ока (1), дегенеративних змін зорового нерву (2). На МРТ виявляли характерні інфільтративні запальні вогнища із кільцеподібним накопиченням парамагнітної речовини (томо-вісту). Подібні зміни, але менш чіткі, були візуалізовані на КТ з підсиленням урографіном (мал. 2). У померлих патогістологічне дослідження встановило наявність *Toxoplasma gondii* в ділянці вогнищ запаленого мозку.

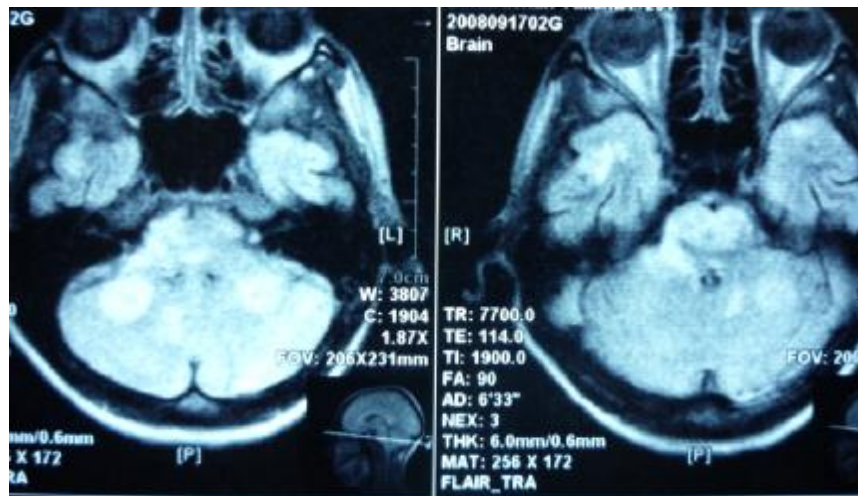


Мал. 2. Токсоплазмоз мозку.

У хворих з ЦМВ-енцефалітом одночасно спостерігалися патологія ПНС за типом полінейропатій з каузальгійними болями (2 хворих), тетрапарезом (2), нижньою диплегією із розладами функції тазових органів. Ці хворі померли, незважаючи на отриману етіотропну терапію препаратом ганцикловіру, що виявився не тільки малоефективним, але й гепатотоксичним. Дещо рідше зустрічалися герпесвірусні енцефаліти іншого походження: герпетичний I типу енцефаліт – у 7,5 %, Епштейна-Барр-вірусний енцефаліт – у 7,5 %.

Незважаючи на високу частоту легеневого туберкульозу як опортуністичної патології, порівняно рідше зустрічається туберкульозний менінгоенцефаліт – у 12,5 %. В 1 хворого виник стійкий правобічний геміпарез із частковою моторною афазією. Деякі пацієнти з туберкульозним менінгітом мали поєднану патологію із іншими опортуністичними ураженнями ЦНС: ЦМВ-енцефаліт (2), герпетичний енцефаліт (1), тобто одночасно в лікворі виявлено як ДНК мікобактерії туберкульозу (МБТ), так і ДНК ЦМВ або ДНК вірусу простого герпесу (ВПГ). Ці пацієнти померли у різні терміни захворювання (2-8 міс.), що було пов'язано із відсутністю ефективності лікування, імунологічною неефективністю антиретровірусної терапії та тяжким синдромом відновлення імунної системи. В кожному випадку проведено МРТ або КТ, які візуалізували множинні патологічні вогнища. ДНК мікобактерії туберкульозу виявлено у 3 з 5 хворих (60,0 %), в інших 2 пацієнтів діагноз встановлено за наявності також і множинних туберкульозних вогнищ у легенях, в печінці та селезінці. На відміну від токсоплазмозного процесу, в речовині мозку при туберкульозному менінгіті на МРТ вогнища не оточені зоною набряку, не створюють мас-ефекту. Після введення контрастної парамагнітної речовини посилення МР-сигналу на T1-зважених зображеннях не відзначалися (мал. 3). Туберкульозні вогнища неодноразово спостерігалися у гемісферах мозочку. За наявності менінгіту фіксувалося посилення МР-сигналу від лептоменінгеальної оболонки.

Прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія, яка викликана JC-вірусом, була діагностована у 3 пацієнтів (7,5 %), проте у двох з них вона поєднувалася з іншою патологією (криптококовим менінгітом – в 1, токсоплазмозом мозку – в 1), що й призвело до летального наслідку в термінах 2,5-3 міс. Один пацієнт без вираженого імунodefіциту (CD4+Т-лімфоцити 320 в 1 мкл крові) та інших супутніх опортуністичних захворювань після отримання АРТ одужав із залишковими явищами лівобічного парезу.



Мал. 3. Туберкульозний енцефаліт з вогнищами в півкулях мозочку.

У 40 % обстежених хворих було виявлено ВІЛ-енцефалопатію, або СНІД-дементний комплекс, який притаманний IV стадії ВІЛ-інфекції. Він полягав у порушенні нервово-психічного статусу (зниження пам'яті, інтелекту, некритичне ставлення до свого стану, слабкість, порушення ходи, перебування у ліжку не менше половини дня). У більшості з них (12 хворих – 30,0 %) був 1-2-й ступінь СНІД-дементного комплексу. Порушення когнітивних функцій мозку діагностували шляхом опитування стосовно стану пам'яті – спостерігалась більш чи менш виражена забудькуватість, нездатність вирішувати побутові проблеми у повному об'ємі, перекладаючи їх на інших членів сім'ї. 3-й ступінь СНІД-дементного комплексу діагностовано в 4 хворих (10,0 %), що цілий день проводили в ліжку, погано тямали рекомендації, забували недавню розмову з оточуючими людьми. В 1 пацієнта виникла алексія (нерозуміння цифр), що, можливо, була спричинена супутньою прогресуючою лейкоенцефалопатією.

Висновки

1. Неврологічна патологія серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів є поширеною і проявляється як ураженнями периферичної, так і центральної нервової системи. Вони насамперед пов'язані із негативним впливом психоактивних засобів, алкоголю, а у хворих у IV-й стадії – зі збудниками опортуністичних інфекцій.

2. Для своєчасної діагностики характеру та етіології уражень нервової системи кожен ВІЛ-інфікований пацієнт повинен бути оглянутий невропатологом та за наявності навіть мінімальної загальномоозкової симптоматики необхідно застосовувати методи нейровізуалізації та дослідження ліквору.

Література

1. Голубовская О.А. Поражение центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции / О.А. Голубовская, И.С. Азаренко // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. – № 1 (04). – С. 16-25.
2. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряев [2-ге видання, перероб. і доп.]. – К.: Здоров'я, 2004. – 636 с.
3. Яковлев Н.А. НейроСПИД. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции/СПИДе / Н.А. Яковлев, Н.М. Жулев, Т.А. Слюсарь. – М.: МИА, 2005. – 278 с.
4. Структура поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией специализированного отделения инфекционной больницы / [А.Б. Перегудова, В.И. Шахгильдяна, О.О. Цветкова и др.] // Терапевт. архив. – 2010. – Т. 82, №11. – С. 22-27.
5. Manfredi R. AIDS and Other Manifestations of HIV Infection / R. Manfredi // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 1393-1394.
6. HIV Infection: The Basics / L. Stevens, C. Lynm, R. Glass // JAMA. – 2006. – Vol. 296. – P. 892.
7. Гаврилов А.В. Клинико-диагностические особенности инфекционных поражений центральной нервной системы у ВИЧ-позитивных больных / А.В. Гаврилов // Медицинские новости. – 2013. – № 12. – С. 85-88.
8. Соколова Л.І. Ураження нервової системи при СНІДі / Л.І. Соколова // Укр. неврол. журн. – 2011. – № 2. – С. 19-23.
9. Клинические особенности заболеваний нервной системы у ВИЧ-позитивных пациентов и больных в стадии СПИДа / В.С. Гойдык, Н.А. Гуменюк, Н.С. Гойдик, А.И. Гоженко // Укр. неврол. журн. – 2010. – № 3. – С. 112-115.

LESIONS OF THE NERVOUS SYSTEM IN HIV-INFECTED PATIENTS

B.M. Dyky, I.H. Hryzhak, O.Ya. Pryshlyak, N.M. Dyomina, L.R. Hryzhak, M.V. Fedoriv

SUMMARY. The results of examinations of 40 HIV-infected patients with various disorders of the peripheral and central nervous system are presented.

The structure and features of the etiology and clinical forms of neurological diseases at different stages of HIV-infection are demonstrate. The pathology of the peripheral nervous system mainly represented by polyneuropathy of toxic and vascular origin, and the

central nervous system is affected of opportunists - Toxoplasma, Mycobacterium tuberculosis, herpesviruses.

Key words: *nervous system affection, HIV-infection.*

Отримано 2.04.2014 р.

© Голубнича В.М., Чемич М.Д., Шаповал Л.С., 2014
УДК 616.211-002-036.11-07-053.8:528.76

В.М. Голубнича, М.Д. Чемич, Л.С. Шаповал

КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГРВІ У ДОРΟΣЛИХ

Сумський державний університет

Обстежено хворих на ГРВІ з неускладненим та ускладненим (бронхіт, пневмонія, токсична нефропатія тощо) перебігом недуги. Встановлено наявність зв'язку між статтю, віком, прийманням антибактерійних препаратів, розмаїттям клінічної картини та ймовірністю виникнення ускладнень при ГРВІ у дорослих. Перебіг ГРВІ супроводжувався дисбіотичними порушеннями мікрофлори респіраторного та кишкового тракту, частота та виразність яких переважали при ускладненому перебігу недуги.

Ключові слова: *гострі респіраторні вірусні інфекції, мікрофлора, ускладнений перебіг, клініко-епідеміологічні особливості.*

В останні роки гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) домінують в інфекційній патології розвинутих країн [1]. Близько 90 % усіх випадків інфекційних захворювань становлять ГРВІ. Лише в Росії щорічно реєструється від 27,3 до 41,2 млн випадків цих захворювань. Це етіологічно різноманітна група інфекційних хвороб респіраторного тракту, які мають подібні механізми розвитку, епідеміологічні та клінічні характеристики. ГРВІ є серйозною проблемою не лише через їх частоту та тяжкість, але й через соціально-економічну шкоду [1, 2]. Гострі респіраторні захворювання можуть бути спричиненими як вірусами, так і пневмотропними бактеріями [3]. Своєчасна діагностика ГРВІ необхідна для проведення раціональної етіотропної терапії, прогнозування тяжкості захворювання, профілактики внутрішньолікарняного інфіку-

вання та скорочення термінів госпіталізації. У той же час подібність клінічних проявів ГРВІ не дозволяє здійснювати верифікацію діагнозу захворювання без лабораторних досліджень [4]. Зараз змінились уявлення як про особливості взаємодії інфекційних агентів та людського організму в цілому, так і про роль вірусів у цьому процесі зокрема. Використання антибактерійних засобів порушило еволюційно створений стійкий мікробіоценоз в організмі людини. Відомо, що аспірація та активація мікрофлори у носоглотці визначає особливості перебігу інфекційних захворювань органів дихання. Мало вивченою залишається роль місцевого імунітету дихальної системи у стійкості до вірусів та бактерій в клітинах епітелію респіраторного тракту. Наявні підходи до терапії вірусних інфекцій недостатньо ефективні. Очевидно, що пошук нових методів лікування цих захворювань дозволить запобігти ускладненням та поширенню інфекції [5, 6].

Мета роботи – вивчити клініко-епідеміологічні та мікробіологічні особливості перебігу ГРВІ у дорослих із звичайним та ускладненим перебігом.

Пацієнти і методи

Для досягнення поставленої мети нами обстежено 42 хворих на ГРВІ, яких було госпіталізовано в Сумську обласну клінічну інфекційну лікарню ім. З.Й. Красовицького у 2013 р. Усі обстежені були поділені на дві групи: перша – неускладнений перебіг недуги (n=18), друга – ускладнений (n=24; бронхіт, пневмонія, токсич-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

на нефропатія тощо). Процедура обстеження даних осіб відповідала стандартам етичного комітету. Хворим проводили комплексне обстеження згідно стандартів надання медичної допомоги. Діагноз встановлювали на підставі сукупності клінічних та епідеміологічних даних, результатів бактеріологічного та імунохімічного дослідження змивів із носоглотки від хворих. Вивчали динаміку основних клінічних симптомів. Дослідження мікрофлори проводилося в першу добу при госпіталізації, до призначення та здійснення етіо-патогенетичної терапії. Наявність вірусів грипу та аденовірусів у якості збудників недуги встановлювали за допомогою швидких тестів [7]. Для проведення імунохроматографічних досліджень змиви із носоглотки хворих суспензували у буферному розчині, тверді частки осаджувалися упродовж декількох хвилин. Над-

осадову рідину вносили до тест-касети, після чого її перемішували зі специфічними антитілами. Утворений комплекс «антиген-антитіло» у тестовій зоні утворював смужку, що свідчило про наявність збудника в зразку. Для вивчення характеру дисбіотичних порушень мікрофлори кишечника проводили бактеріологічне дослідження випорожнень із визначенням видового складу та популяційного рівня мікрофлори.

Оцінку змін індигенної мікрофлори товстої кишки проводили шляхом розрахунку індексу стабільності мікрофлори (ICM) та індексу дисбіозу (ІД). ICM розраховується як співвідношення сумарної кількості біфідо- та лактобактерій до загальної кількості кишкової палички, і у нормі він вище 2,0 ОД. ІД є сумарним співвідношенням автохтонних та алохтонних мікроорганізмів кишкового вмісту і обраховується за формулою:

$$ІД = \frac{(Біф. + Лакт. + ЗКП + Ент - \kappa)}{(Бактер. + Пепт. + СФКП + ГКП + УПЕ + Стаф. + Стреп. + Канд.)} * \lg КУО / г ,$$

де Біф. – біфідобактерії, Лакт. – лактобактерії, ЗКП – загальна кількість кишкової палички, Ент-к – ентерококи, Бактер. – бактероїди, Пепт. – пептококи, СФКП – слабоферментуючі кишкові палички, ГКП – гемолітичні кишкові палички, УПЕ – умовно-патогенні ентеробактерії, Стаф. – стафілококи, Стреп. – стрептококи, Канд. – гриби роду Кандида. ІД в нормі складає $(1,33 \pm 0,14)$ ОД [8].

Усі дані заносили в «Електронну карту дослідження». Результати клінічного спостереження та проведених досліджень були піддані статистичній обробці. Для проведення обчислень використовували програму *Microsoft Office Excel* і наступні алгоритми: запис полів списку для обстежених, заповнення цих полів, власне обчислення, побудова таблиць.

Результати досліджень та їх обговорення

Пацієнти були госпіталізовані на $(4,5 \pm 0,4)$ добу від початку захворювання, 58,5 % мали ускладнений перебіг. Незважаючи на поширену думку [9] про суттєву роль респіраторних аденовірусів у етіології ГРВІ у міжепідемічний по грипу період нами не було ідентифіковано жодного штаму аденовірусів. Використання cito-тестів дозволило підтвердити лабораторно діагноз грипу А у $(4,7 \pm 0,5)$ % обстежених. Усі пацієнти видужали, однак тривалість перебування у стаціонарі в різних групах відрізнялася: середній ліжко-день у групі із ускладненнями становив $(8,25 \pm 0,15)$ дня, а в групі з неускладненим перебігом був меншим – $(6,80 \pm 0,13)$ дня, $p < 0,05$. Вік хворих у групі із ускладненим перебігом був більшим та становив $(43,5 \pm 0,6)$ року проти $(39,2 \pm 0,9)$ – у групі із неускладненим перебігом, $p < 0,05$. Кількість жінок у групі із ускладне-

ним перебігом була меншою і становила $(33,3 \pm 2,0)$ %, а із неускладненим перебігом – $(52,9 \pm 3,1)$ %, $p < 0,05$. Ймовірно, такий розподіл обумовлений впливом статі та віку на імунну відповідь, яка в кінцевому результаті й визначає характер перебігу інфекційного захворювання. При вивченні клініко-анамнестичних особливостей ГРВІ у дорослих було встановлено, що виразність клінічних проявів та спектр симптоматики переважали у групі хворих із неускладненим перебігом (табл. 1).

Як видно із таблиці 1, у другій групі обстежених клінічна картина характеризувалась меншою виразністю задишки, ломоти у тілі, першіння у горлі, осиплості голосу та головного болю порівняно із пацієнтами першої групи. На нашу думку, це може бути пов'язано із нижчим рівнем імунної відповіді при ускладненому перебігові ГРВІ, що проявляється меншою інтенсивністю запальної реакції на початку захворювання і, як наслідок, менш ефективним захистом та появою різноманітних ускладнень. На користь нашого припущення щодо впливу характеру імунної відповіді на особливості клінічного перебігу ГРВІ у дорослих, свідчить той факт, що серед хворих із ускладненим перебігом достовірно частіше виявлялись цукровий діабет та ішемічна хвороба серця, які значно знижують вроджену резистентність до патогенів.

При з'ясуванні епідеміологічних особливостей встановлено, що $(47,6 \pm 1,2)$ % обстежених свою недугу пов'язували з переохолодженням, $(38,1 \pm 1,2)$ % – зі спілкуванням із хворими, у $(14,3 \pm 0,8)$ % провокуючий фактор залишився нез'ясованим. На контакт із хворим на ГРВІ вказувала достовірно менша кількість

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пацієнтів із ускладненим перебігом, а кількість осіб, які використовували антибактерійні препарати на догоспітальному етапі, більш ніж у 2 рази перевищувала аналогічний показник у групі хворих із неускладненим перебігом. За частотою використання антибактерійних препаратів упродовж року та трьох місяців, які передували захворюванню, дані групи не

відрізнялись (по одному пацієнту в кожній групі). Можливо також, що саме використання антибактерійних препаратів на догоспітальному етапі призвело до імуносупресії у цих хворих. При вивченні анамнестичних даних встановлено, що у (33,3±2,0) % пацієнтів другої групи було проведено рентгенографічне дослідження, а в першій лише у (5,5±1,3) %.

Таблиця 1

Клінічні та анамнестичні дані перебігу ГРВІ в обстежених (M±m)

Група, n	Показник (%)																
	анамнез			лікування на догоспітальному етапі			супровідна патологія		клінічні прояви								
	переохолодження	контакт із хворим	термін госпіталізації	антибактерійні	відхаркувальні	протівірусні	цукровий діабет	ІХС	загальна слабкість	ломота у тілі	біль голови	біль за грудиною	нежить	осиплість голосу	першіння у горлі	кашель	задишка
Перша n=18	44,4±2,9	50,1±2,9	4,6± 0,14	11,1±1,8	44,4±2,9	33,3±2,7		16,7±2,2	100,0	33,3±2,7	38,9±2,9	27,8±2,4	77,8±2,4	11,1±1,8	94,4±2,4	94,4±1,3	16,7±2,6
Друга n=24	50,0±2,1	29,1±2,0*	4,4± 0,1	29,2±2,0*	37,5±2,1	33,3±2,1	8,3±1,6*	54,2±1,2*	100,0	29,2±1,8	22,2±1,8*	20,8±1,8	75,0±2,0	4,2±0,9*	70,8±0,9*	95,8±1,3	4,2±0,9*

Примітка. * – достовірність різниці показника у порівнянні з неускладненим перебігом, p<0,05.

Проаналізувавши результати лабораторних досліджень крові (табл. 2) ми встановили, що у другій групі хворих загальна кількість лейкоцитів та частка сегментоядерних нейтрофілів була достовірно мен-

шою порівняно із аналогічним показником в обстежених першої групи, що ще раз підтвердило наше припущення щодо нижчого рівня імунної відповіді у пацієнтів із ускладненим перебігом недуги.

Таблиця 2

Лабораторні зміни при ГРВІ в обстежених (M±m)

Група, n	Показник, %						
	лейкоцити	паличкоядерні	сегментоядерні	еозинофіли	базофіли	лімфоцити	ШОЕ
Перша, n=18	6,5±0,2	3,60±1,09	58,4±2,9	2,1±0,8	0,2±0,2	29,3±2,7	17,7±2,2
Друга, n=24	5,7±0,1*	6,20±1,04	51,8±2,2*	2,2±0,6	0,1±0,1	33,8±2,0	17,1±1,6

Примітка. * - достовірність різниці показника порівняно з неускладненим перебігом, p<0,05.

В останні роки значна кількість дослідників відзначає особливу роль мікрофлори людини у формуванні імунної відповіді, яка, на їх думку, є «екстракорпоральним органом» [6]. Для вивчення стану мікробіоценозу хворих було проведено дослідження змивів із зіву і носа, калу. Нами було ізольовано та ідентифіковано 207 штамів мікроорганізмів. Із носа та зіву

разом із непатогенними (коринебактерії, мікрококи) нами було виділено умовно-патогенні мікроорганізми відповідно у (30,4±0,4) та (33,0±0,4) % випадків. Серед ізольованих УПМ перше місце посіли стафілококи (51 штам), які було виділено у (43,8±0,4) % випадків, за ними йшли стрептококи (15) та гриби роду *Candida* (3) відповідно з частотою (13,4±0,3) та

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

($2,7 \pm 0,1$) %. Окрім того, були виділені нетипові для даних біотопів представники – *E. coli* (1), *E. casseliflavus* (1), *E. faecalis* (2), *P. aeruginosae* (1).

В обох групах хворих із носа було ізолювано однакову кількість мікроорганізмів (по 22 штами), однак частка УПМ в осіб із неускладненим перебігом була більшою і становила ($59,0 \pm 1,8$) проти ($36,4 \pm 2,3$) % у групі з ускладненим перебігом, при цьому в обох випадках переважали стафілококи ($p < 0,05$). Кількість мікроорганізмів, виділених із зіва, становила 17 та 23 ізоляти відповідно у першій і другій групах, серед яких УПМ склали ($82,4 \pm 2,2$) та ($65,2 \pm 2,1$) %. В обох групах мікроорганізми були переважно в монокультурі – ($54,5 \pm 2,1$) та ($70 \pm 2,7$) % відповідно. Звертає на себе увагу те, що асоціації мікроорганізмів у пацієнтів із неускладненим перебігом із зіва виділялись майже в два рази рідше, ніж із носа, а в хворих із ускладненим – навпаки, із зіва у 2 рази частіше порівняно із носом. Отримані нами дані були подібні до результатів інших дослідників [10] та вказували на наявність у всіх хворих незалежно від характеру перебігу ГРВІ мікробіоценотичних зрушень на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів (III-IV ступінь росту).

При бактеріологічному дослідженні калу встановлено зниження кількості представників облигатної мікрофлори, частіше у пацієнтів із ускладненим перебігом – у ($82,3 \pm 2,2$) % зразків проти ($69,2 \pm 3,8$) % серед хворих із неускладненим перебігом, $p < 0,05$. При цьому у ($46,0 \pm 4,1$) % пацієнтів першої групи та у ($61,0 \pm 2,7$) % – другої встановлено порушення кількісного та якісного складу транзитornoї складової мікрофлори кишечника. Для оцінки виразності дисбіотичних порушень було обрано індекси. ICM при неускладненому перебігові становив $1,60 \pm 0,10$, а при ускладненому – $1,40 \pm 0,06$, що було нижче норми. ІД становив $1,3 \pm 0,1$ та $1,7 \pm 0,1$ відповідно, що було вище норми, та він був достовірно вищим у групі із ускладненим перебігом, $p < 0,05$. Як видно з зазначеного, ГРВІ у дорослих супроводжується дисбіотичними порушеннями мікрофлори кишечника, а частота їх виявлення та виразність переважала у групі хворих із ускладненим перебігом.

Висновки

1. Встановлено наявність зв'язку між статтю, віком, прийманням антибактерійних препаратів, розмаїттям клінічної картини та ймовірністю виникнення ускладнень при ГРВІ у дорослих, однак традиційний набір клініко-лабораторних показників не дозволяє чітко прогнозувати розвиток ускладнень.

2. Перебіг ГРВІ супроводжується дисбіотичними порушеннями мікрофлори респіраторного та кишкового тракту, частота та виразність яких переважає при ускладненому перебігові недуги.

3. Порушення нормального функціонування імунної системи на тлі антибактерійної терапії сприяє виникненню ускладнень при ГРВІ.

Література

1. Евсеева Е.Л. Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика метапневмовирусной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. н. / Е.Л. Евсеева. – Москва, 2009. – 20 с.
2. Малеев В.В. Проблемы и перспективы патогенетической терапии инфекционных болезней / В.В. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 3. – С. 4-8.
3. Кожевникова Е.Н. Клинико-лабораторные особенности, диагностика и вопросы терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. н. / Е.Н. Кожевникова. – Москва, 2005. – 20 с.
4. Генодиагностика острых респираторных вирусных инфекций у детей / [Е.Н. Кожевникова, А.А. Мухина, Г.А. Шипулин и др.] // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3, № 4. – С. 30-34.
5. Хаитов М.Р. Новые иммунобиологические методы для профилактики и лечения вирус-ассоциированных заболеваний: автореф. дис. ... докт. мед. н. / М.Р. Хаитов. – Москва, 2008. – 39 с.
6. Мальчиков И.А. Факторы местного иммунитета при респираторных инфекциях и методы их активации: автореф. дис. ... докт. мед. н. / И.А. Мальчиков. – Екатеринбург, 2007. – 40 с.
7. Принципы диагностики та лікування хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції: метод. рекомендації / [Ж.І. Возіанова, А.М. Печінка, Н.В. Митус та ін.]. – Київ, 2009. – 27 с.
8. Кондрин О.Є. Гіменолепідоз: стан ендогенної інтоксикації та дисбіотичні порушення; методи корекції: автореф. дис. ... канд. мед. н. / О.Є. Кондрин. – Київ, 2007. – 26 с.
9. Климова Ю.А. Клиническое течение и цитокиновый статус при аденовирусной и респираторно-синцитиальной инфекции у взрослых: автореф. дис. ... канд. мед. н. / Ю.А. Климов. – Москва, 2011. – 23 с.
10. Мікробіоценоз верхніх дихальних шляхів у хворих на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції / [О.О. Тарасюк, В.Б. Ломницька, Б.Є. Мота та ін.] // На допомогу педіатру. – 2010. – № 5 (26). – С. 24-29.

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL FEATURES OF ARVI COURSE IN ADULTS

V.M. Holubnycha, M.D. Chemych, L.S. Shapoval

SUMMARY. *The patients with complicated and non-complicated course of diseases (bronchitis, pneumonia, toxic nephropathies) were examined. We have found out certain correlations among sex, age, antibiotic therapy, a variety of clinical symptoms and a possibility of complications in adults with respiratory viral infections. We have noticed disbiotic violation of respiratory and digestive tract microflora. The frequency and expression of the microflora violation are predominated in patients with complicated course of diseases.*

Key words : *acute respiratory viral infection, microflora, complicated course, clinical and epidemiological features.*

Отримано 5.02.2014 р.

© Варфоломєєва Ю.В., Партоєва О.Г., Трюханова Т.І., Терещенко В.В., 2014
УДК 616.988.55+616.321/322-002]-079.4:616.15

Ю.В. Варфоломєєва, О.Г. Партоєва, Т.І. Трюханова, В.В. Терещенко

ДОДАТКОВИЙ МЕТОД ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ТА ГОСТРОГО ТОНЗИЛОФАРИНГІТУ НА ОСНОВІ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ДАНИХ

КЗ «Криворізька інфекційна лікарня № 1», КЗ «Криворізький протитуберкульозний диспансер № 2»

Наведено досвід використання співвідношення лімфоцити/лейкоцити крові (L/WCC), рекомендований науковцями з Великобританії під керівництвом D.M. Wolf. Описано співвідношення L/WCC як індикатора при диференційній діагностиці інфекційного мононуклеозу і гострого тонзилофарингіту в практиці інфекційної лікарні. Розраховані індикаторні значення співвідношення L/WCC для різних вікових категорій, підтверджено високу специфічність і чутливість показника співвідношення L/WCC для постановки діагнозу інфекційного мононуклеозу та вирішення питання про необхідність імунологічних досліджень.

Ключові слова: співвідношення лімфоцити/лейкоцити крові, інфекційний мононуклеоз, гострий тонзилофарингіт.

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) є гострим інфекційним лімфопроліферативним захворюванням, актуальність вивчення якого обумовлена широкою циркуляцією збудника серед населення, відсутністю засобів специфічної профілактики та етіотропної терапії, а також особливостями перебігу інфекції у дітей на різних етапах онтогенезу.

Збудником ІМ є вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), що належить до родини *Herpesviridae* (від грецької *herpes* – повзучий). ВЕБ має специфічну тропність до імунокомпетентних клітин.

Збудники гострого тонзилофарингіту (ГТФ) мають бактерійну природу. При бактеріологічному дослідженні матеріалу від хворих на тонзилофарингіт виділяється широкий спектр патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, таких як *Staphylococcus aureus*, *S. haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. viridans*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* та інші.

ІМ, спричинений вірусом Епштейна-Барр, і ГТФ бактерійної природи мають спільні клінічні симптоми: лихоманка, біль у горлі (особливо при ковтанні), гіперемія ротоглотки, гіпертрофія мигдаликів, наявність на них гнійного нальоту, реакція регіонарних лімфовузлів, що ускладнює диференціацію цих захворювань на ранньому етапі.

Орієнтуючись тільки на клінічні ознаки, навіть досвідчені лікарі можуть зустрітися з труднощами, пов'язаними з диференційною діагностикою.

Традиційним способом лабораторної діагностики ІМ є виявлення атипівних мононуклеарів у периферичній крові. Ці зміни відображають сутність хвороби та її найменування.

Вважається, що для постановки діагнозу ІМ досить виявлення 10-20 % атипівних мононуклеарів [1]. Відсутність же атипівних мононуклеарів при характерних клінічних проявах захворювання не суперечить передбачуваному діагнозу, оскільки їх поява в периферичній крові може затримуватися до кінця 2-3-го тижня хвороби. Питання про атипівні мононуклеари становить інтерес ще й у тому плані, що атипівні мононуклеари (реактивні лімфоцити) можуть бути виявлені і при інших захворюваннях (гепатит, кір, краснуха, паротитна інфекція, токсоплазмоз, вітряна віспа, ГРВІ тощо) і навіть у здорових дітей. Деякі автори вказують, що атипівні мононуклеари спостерігаються тільки у 6 % хворих ІМ [2].

Такі суперечливі дані з приводу присутності та кількості атипівних мононуклеарів пояснюються тим, що при їх виявленні має місце суб'єктивний підхід, різний досвід лікарів-лаборантів. До того ж гематологічні аналізатори не диференціюють атипівні мононуклеари, що зменшує діагностичну цінність їх виявлення в діагностиці ІМ.

Сучасні імунобіологічні методи включають виявлення у сироватці крові хворого специфічних антитіл, характерних для гострої фази ІМ: імуноглобуліни

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

класів G і M (IgG та IgM) до капсидних антигенів ВЕБ та IgG до ранніх антигенів вірусу методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Імунологічна діагностика у молодшій віковій групі дещо ускладнена внаслідок особливостей реактивності їх організму. У дітей в ранньому віці, внаслідок неповного розвитку механізму вироблення антитіл, може бути слабка імунна відповідь, тому висока ймовірність отримання хибно негативних результатів при проведенні імунологічних досліджень.

Специфічна діагностика ІМ методом полімеразної ланцюгової реакції є досить дорогим і не завжди доступним методом.

Тому актуальним є пошук і розробка нових простих і ефективних методів диференційної діагностики ІМ, одним з яких і є використання запропонованого вченими з Великобританії на чолі з Wolf D.M. [3] показника співвідношення числа лімфоцитів до загального числа лейкоцитів L/WCC для диференційної діагностики ІМ і ГТФ.

Автори рекомендують використовувати співвідношення L/WCC, що перевищує 0,35, як індикатор виявлення ІМ та вказують на необхідність дослідження на специфічні антитіла і пропонують проводити по-

дальші вивчення цього методу, щоб встановити його справжню чутливість і специфічність.

Метою роботи було дослідження можливості застосування для диференційної діагностики ІМ і ГТФ співвідношення L/WCC і встановлення чутливості і специфічності цього методу при рутинному дослідженні крові у пацієнтів різного віку. Ретроспективно було проаналізовано результати лабораторних аналізів, взятих при госпіталізації в стаціонар у 314 пацієнтів з ІМ та 350 пацієнтів з ГТФ.

Пацієнти і методи

Пацієнти в кожній групі були розподілені за віком (табл. 1), для виключення впливу на результати наявності у дітей «фізіологічного лімфоцитозу».

Діагноз встановлювали на підставі загальноприйнятих досліджень – клінічних, гематологічних та імунологічних.

Ідентифікація ВЕБ ґрунтувалася на виявленні IgG до раннього антигену ВЕБ (діагностика гострої стадії інфекції) імуноферментним методом, з використанням тест-системи “ВектоВЕБ-ЕА-IgG” (ЗАТ “Вектор-Бест”, Новосибірськ). Антитіла були виявлені у всіх пацієнтів з ІМ.

Таблиця 1

Склад груп обстежених пацієнтів

Група за віком	Хворі на ГТФ		Хворі на ІМ		p
	n	Вік M(s)	n	Вік M(s)	
I (1-2 роки)	69	1,93 (0,52)	86	1,94 (0,53)	>0,05
II (3-6 років)	84	4,19 (1,01)	82	4,07 (1,02)	>0,05
III (7-15 років)	89	11,90 (2,44)	70	10,6 (3,06)	<0,05
IV (16 і >)	108	23,05 (6,28)	76	25,1 (10,4)	>0,05

Серед збудників бактерійного ГТФ стафілококи склали 27,3 % загальної кількості виділених патогенів, стрептококи – 70,6 %, неферментуючі бактерії – 0,3 %, ентеробактерії – 1,6 %. Слід зазначити, що з усіх виділених стафілококів переважну більшість склали бактерії виду *S. aureus* – 85,5 % від загальної кількості виділених стафілококів, а серед стрептококів домінує *S. pneumoniae* – 76,1 % усіх виділених стрептококів. Дані були зібрані та зіставлені з використанням програми Microsoft Excel. Для всіх наявних вибірок даних перевірена гіпотеза нормальності розподілу. Зіставлення медіан і процентилів з середніми і стандартними відхиленнями показало, що розподіл близький до нормального. Для опису кожної вибірки обчислювали середньовибірочні характеристики: M – середнє арифметичне; s – середнє квадратичне відхилення; m – помилка середнього; n – число досліджень. Перевірка гіпотези про

рівність середніх вибірових величин здійснювалась з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналізуючи отримані дані, ми прийшли до висновку, що середній показник загального числа лейкоцитів був значно вищий в групі пацієнтів ГТФ порівняно з групою пацієнтів з ІМ ($p < 0,05$) в I, II і IV вікових групах. У пацієнтів з ІМ відзначали максимального значущого ($p < 0,001$) підвищення вмісту лімфоцитів і максимального значущого ($p < 0,001$) зниження вмісту нейтрофілів, порівняно з хворими на ГТФ у всіх вікових групах (табл. 2).

Отримані результати показали, що атипові мононуклеари виявлялися в мазках крові у 78 % пацієнтів, інфікованих ВЕБ. При цьому такі клітини в мазку кількістю до 10 % виявлено у 7,8 % пацієнтів, в ме-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Гематологічні показники у хворих на ГТФ і ІМ

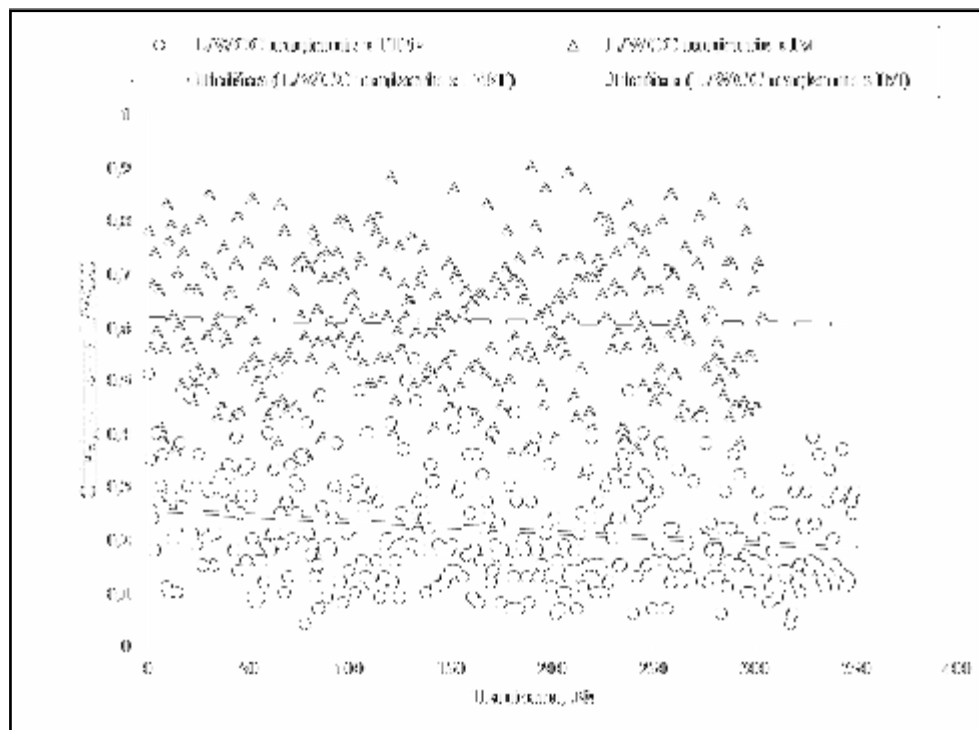
Показник	Група	Пацієнти з ГТФ		Пацієнти з ІМ		p
		M±m	min-max	M±m	min-max	
кількість лейкоцитів, (WCC), Т/л	I	12,39±0,76	3,1-43,2	10,70±0,57	3,1-29,2	<0,01
	II	11,00±0,47	2,5-22,0	9,29±0,53	1,8-32,7	<0,05
	III	8,89±0,43	3,1-19,9	7,74±0,48	3,0-23,0	>0,05
	IV	9,94±0,47	3,0-26,2	7,81±0,42	2,6-18,7	<0,01
лімфоцити, (L), Т/л	I	3,05±0,23	0,75-12,62	7,12±0,42	0,50-7,94	<0,001
	II	2,37±0,14	0,28-8,65	5,96±0,45	0,72-5,61	<0,001
	III	1,70±0,11	0,40-8,65	4,72±0,32	0,48-11,50	<0,001
	IV	1,78±0,09	0,55-7,40	4,78±0,30	0,55-31,40	<0,001
нейтрофіли, Т/л	I	8,08±0,56	0,08-0,52	2,66±0,16	0,50-7,94	<0,001
	II	7,67±0,40	0,90-17,38	2,57±0,14	0,62-5,81	<0,001
	III	6,36±0,36	1,43-16,10	2,48±0,22	0,48-11,5	<0,001
	IV	7,31±0,41	1,46-20,40	2,41±0,17	0,55-31,4	<0,001
L/WCC	I	0,26±0,01	0,08-0,52	0,66±0,01	0,48-0,91	<0,001
	II	0,23±0,01	0,04-0,50	0,62±0,01	0,28-0,88	<0,001
	III	0,20±0,01	0,06-0,48	0,61±0,02	0,32-0,90	<0,001
	IV	0,20±0,01	0,04-0,43	0,61±0,02	0,37-0,85	<0,001

жах 10-20 % – у 23,3 %, у 67,4 % пацієнтів їх кількість перевищувала 20 %, максимальне значення досягло 78 %.

Виходячи з вищезазначеного, можна відмітити, що зміни в картині крові різноспрямовані і різноманітні. Тому найбільш оптимально здійснювати мо-

ніторинг змін у системі крові, привівши безліч окремих параметрів до єдиного розрахункового показника.

Обчислюючи співвідношення лімфоцити/лейкоцити ми визначили, що співвідношення L/WCC значно вище ($p<0,001$) у хворих ІМ у порівнянні з ГТФ (мал. 1).



Мал. 1. Діаграма розсіювання показника співвідношення L/WCC та лінійні лінії тренду в обстежених пацієнтів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

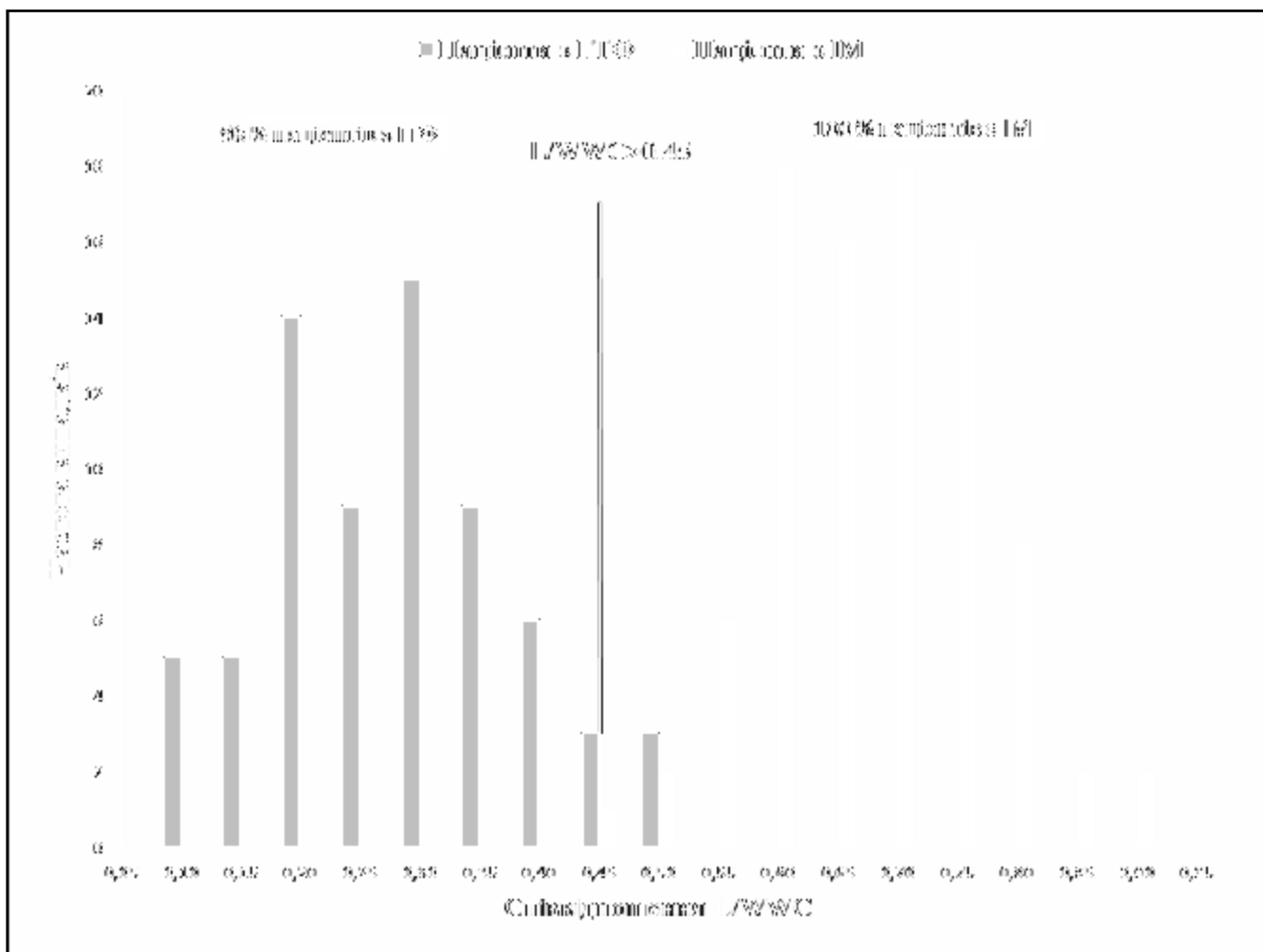
Аналіз відмінностей співвідношення L/WCC між віковими групами хворих ІМ і ГТФ показав, що співвідношення L/WCC групи I статистично значимо відрізняється ($p < 0,05$) від інших вікових груп II, III, IV. Відмінності між групами II, III, IV статистично не достовірні ($p > 0,05$), тому вони були об'єднані в одну загальну групу і індикаторні значення співвідношення L/WCC розраховувалися окремо для пацієнтів 1-2 років (I група) і пацієнтів від 3 років і старше (II, III, IV групи).

Середній показник співвідношення L/WCC був достовірно вище ($p < 0,001$) у групі пацієнтів з інфекційним мононуклеозом порівняно з групою пацієнтів

з гострим тонзилофарингітом (0,66 проти 0,26) у дітей 1-2 років і (0,61 проти 0,21) у пацієнтів від 3 років і старше.

Індикаторним значенням співвідношення L/WCC для постановки діагнозу ІМ для дітей 1-2 років є співвідношення L/WCC більше за 0,45, а для пацієнтів від 3 років і старше – L/WCC більше за 0,40.

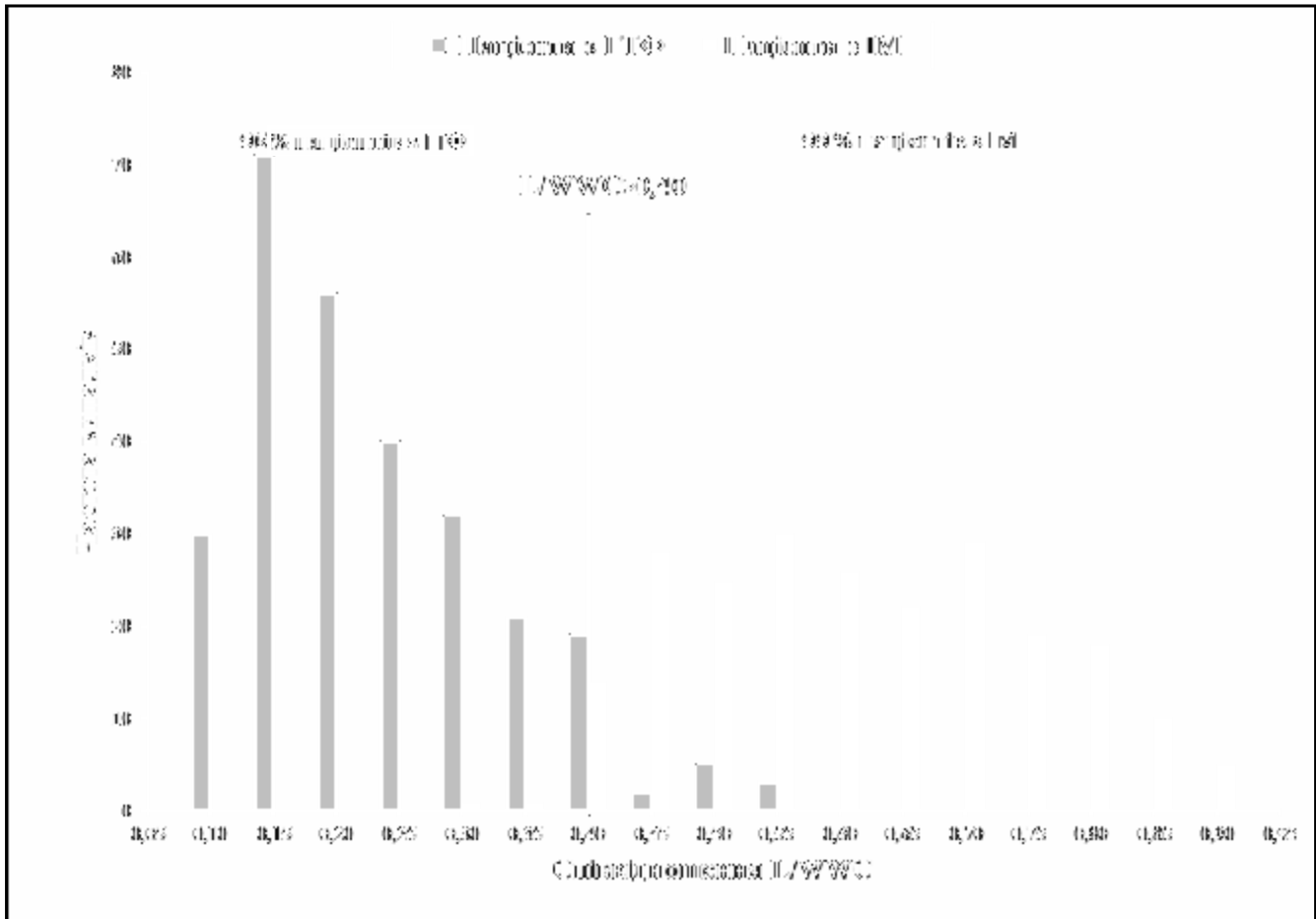
Специфічність і чутливість показника співвідношення L/WCC щодо постановки діагнозу ІМ для групи пацієнтів 1-2 років склали відповідно 95 % і 100 % (мал. 2), для групи пацієнтів від 3 років і старше – 96 % і 99 % (мал. 3).



Мал. 2. Гістограма розподілу співвідношення L/WCC у хворих на ІМ і ГТФ (пацієнти вікової групи до 2 років).

Різниця в кількісному значенні співвідношення L/WCC в наших дослідженнях і у авторів методики [3] пояснюється тим, що сучасні гематологічні аналізатори при підрахунку кількості лейкоцитів розподіляють ці клітини за обсягом і підраховують кожну

фракцію окремо, але співвідношення розмірів клітин у приладі і в забарвлених мазках крові різне. Автоматизовані методи дають більш високі відносні і абсолютні значення моноцитів (у тому числі і мононуклеарних клітин), ніж ручні методи, внаслідок тенденції



Мал. 3. Гістограма розподілу співвідношення L/WCC у хворих на ІМ і ГТФ (пацієнти вікової групи старше 3 років).

великих моноцитів концентруватися на краї (в не підраховуваній зоні) мазків крові [4]. Авторами методу запропоновано алгоритм диференційної діагностики ІМ і ГТФ [3]. Ми наводимо його з отриманими нами індикаторними співвідношеннями L/WCC (мал. 4).

Висновки

1. Проведені нами дослідження підтвердили, що розрахунок і використання співвідношення L/WCC є перспективним додатковим лабораторним методом, що дозволяє використовувати загальний аналіз крові для диференційної діагностики ІМ і ГТФ з ефективністю близько 100 %.

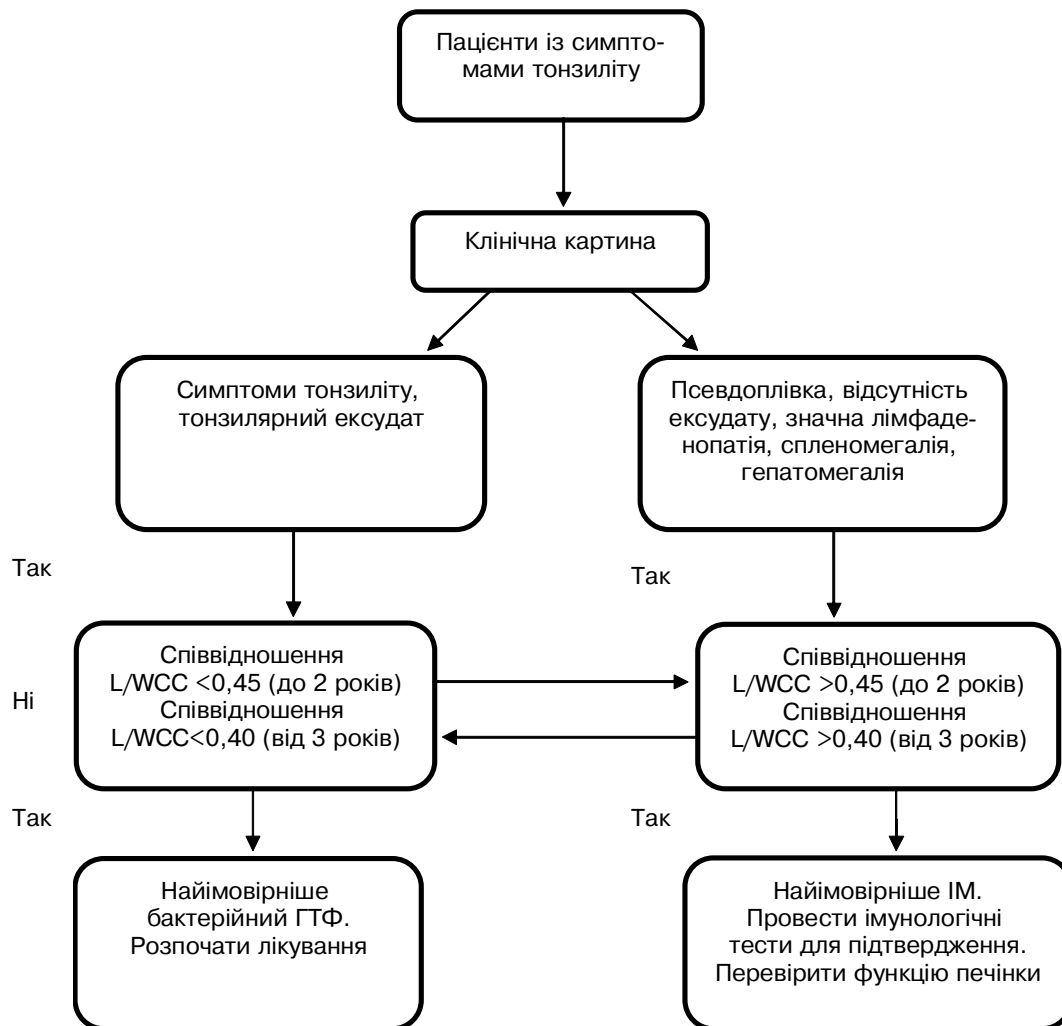
2. Значення показника співвідношення L/WCC вище 0,45 для вікової категорії до 2-х років та вище 0,40 для вікової категорії від 3-х років достовірно дає можливість провести диференційний діагноз між ІМ і ГТФ та розпочати лікування.

3. Показник L/WCC можна використовувати для вирішення питання про необхідність імунологічних досліджень при диференційній діагностиці інфекційного мононуклеозу і гострого тонзиліфарингіту.

Література

1. Марінеску Г. Острый инфекционный лимфоцитоз и инфекционный мононуклеоз / Г. Марінеску. – Бухарест: Медицинское издательство, 1961. – 374 с.
2. Таточенко В.К. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение / В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, А.С. Дарманиян // Фарматека. – 2009. – № 14. – С. 65-69.
3. Wolf D.M. Lymphocyte-white blood cell count ratio: a quickly available screening tool to differentiate acute purulent tonsillitis from glandular fever / D.M. Wolf, I. Friedrichs, A.G. Toma // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 133, N 1. – P. 61-64.
4. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / ред. Норберт У. Тіца, гл. редактор рус. изд. Меньшиков В.В., пер. с англ. Меньшиков В.В. – 3 изд. – Москва: Лабинформ, 1997. – 942 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 4. Алгоритм диференційної діагностики ГТФ та ІМ з використанням співвідношення L/WCC.

SUPPLEMENTARY METHOD FOR THE DIFFERENTIATION OF PATIENTS WITH GRANDULAR FEVER FROM THOSE WITH ACUTE TONSILLITIS ON THE BASIS OF THE HEMATOLOGICAL DATA

Yu.V. Varfolomeyeva, O.H. Partoyeva, T.I. Triukhanova, V.V. Tereshchenko

SUMMARY. The experience of the lymphocyte-white blood cell count ratio correlation, recommended by scientists from Great Britain under the guidance with D.M. Wolf, is presented. L/WCC ratio as an indicator

for the differentiation of patients with glandular fever from those with acute purulent tonsillitis in infection hospital practice is described. Exponents of L/WCC ratio for different age categories are calculated, high specification and sensibility of L/WCC ratio exponent for diagnose the infectious mononucleosis and to decide whether mononucleosis spot tests should be requested.

Key words: lymphocyte-white blood cell count ratio, glandular fever, acute purulent tonsillitis.

Отримано 2.04.2014 р.

І.З. Карімов, М.Т. Гафарова, О.А. Козловський, Н.Г. Лось-Яценко, Н.О. Пеньковська, О.А. Вербинець

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МАРСЕЛЬСЬКОЇ ГАРЯЧКИ В КРИМУ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського,
Головне управління держсанепідслужби України в АР Крим, міська інфекційна лікарня м. Севастополя

Представлені дані про клініко-патогенетичні особливості марсельської гарячки (МГ) в Криму на сучасному етапі в результаті обстеження 125 хворих. Описані характерні патогістологічні зміни в дермі «первинного афекту». Встановлено, що зростає кількість випадків з аерогенним механізмом зараження (25,6 %). Спостерігається потягнення клінічної картини хвороби разом з підвищеною захворюваністю серед людей старшого віку. Основні клінічні особливості: гострий початок, інтоксикація, специфічна клінічна триада – первинний афект (73,6 %), плямисто-папульозний висип на тілі (99,2 %), регіонарний лімфаденіт (54,4 %), а також симетрична міалгія (37,6 %), артралгія (50,4 %). Висип з локалізацією на обличчі, долонях, підшвах стоп спостерігається рідко (12 %). Показана ефективність застосування ципрофлоксацину (по 500 мг 2 рази в добу, *per os*) при лікуванні марсельської гарячки.

Ключові слова: марсельська гарячка, клініка, гістологія, лікування.

Останніми роками спостерігається підвищення практичного і теоретичного інтересу до групи кліщових плямистих гарячок (КПГ) у зв'язку зі збільшенням захворюваності марсельською гарячкою у ряді країн (Україна, Франція, Ізраїль, Болгарія) [1, 2]. Класифікація рикетсій триває і нині, група збудників КПГ доповнена новими видами – *R. japonica*, *R. honei*, а таксономічне положення комплексу *R. conorii* потребує ще подальшого уточнення [3]. МГ (син.: марсельський рикетсіоз, прищеподібна гарячка, папульозна гарячка, хвороба Кардуччи-Ольмера, туніська висипно-тифозна гарячка, інфекційний висип Середземного моря, середземноморська гарячка, собача хвороба) – гостре природно-осередкове рикетсіозне захворювання з групи КПГ з трансмісивним механізмом передачі, що характеризується ураженням ендотелію судин, клінічно проявляється доброякісним перебігом, наявністю первинного афек-

ту, регіонарним лімфаденітом і макуло-папульозним висипом.

Ендемічність МГ обумовлюється наявністю в природних осередках спонтанно заражених кліщів, в основному *R. sanguineus*, а також *R. simus*, *R. everbsi*, *R. appendiculatus*, *ornithodoros lahorensis* та ін., причому як дорослих особин, так і личинок і німф [4]. Окрім трансмісивної передачі, *R. conorii* проникають в організм людини контактним шляхом при механічному занесенні гемолімфи роздавлених заражених кліщів на шкірні покриви, кон'юнктиву ока або аерогенно через слизову оболонку носа [5]. Передача інфекції від людини до людини не встановлена [6].

В Україні МГ поширена в Криму, у тому числі в м. Севастополі, де за останні 10 років лідирує серед інших рикетсіозів. З 1991 р. кількість зареєстрованих випадків МГ зросла, нозоареал поширення хвороби розширився. Епідемічна ситуація відносно цієї інфекції знову загострилася в 1996 р. [7]. МГ була зареєстрована в південних і центральних районах Кримського півострова (Ялта, Гурзуф, Сімферопольський район). Перебіг захворювання у більшості хворих був тяжким, і тоді ж (уперше) був зареєстрований один летальний випадок [8]. В 1997 р. випадки захворювання МГ уперше були зареєстровані вже на сході Кримського півострова (м. Керч, м. Феодосія), а в 1999 р. – у Судакському і Бахчисарайському районах [9]. З початку XXI століття і в Росії в 20 разів зросла захворюваність КПГ, зокрема, астраханською плямистою гарячкою [10], де основним переносником хвороби є іксодовий кліщ *R. pumilio* [11]. Цим астраханський осередок відрізняється від осередків МГ в Криму, де переносником *R. conorii* є *R. sanguineus* (південний собачий кліщ).

Слід зазначити, що навіть в Криму настороженість лікарів загальної практики відносно МГ понижена, оскільки цим хворим при надходженні в інфекційний стаціонар попередній діагноз у більшості випадків формулюється як ГРВІ, алергодерматит, гарячка не-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ясного генезу, Ку-гарячка, інфекція сечовивідних шляхів та ін. А через велику частоту помилкових діагнозів запізнюється проведення адекватного лікування і повноцінних протиепідемічних заходів. Враховуючи вищевикладене, нині в АР Крим продовжує залишатися актуальним питання вивчення клініко-патогенетичних особливостей марсельської гарячки.

Мета роботи – дослідити сучасні особливості клінічного перебігу, деякі патогенетичні аспекти місцевих проявів при МГ, оптимізувати комплексне лікування хворих.

Виходячи з поставленої мети, в завдання дослідження входило: виявити клінічні особливості МГ в Криму на сучасному етапі; дослідити гістологічні особливості первинного афекту при марсельській гарячці; удосконалити методи діагностики і лікування хворих.

Пацієнти і методи

Проводили клініко-лабораторне, бактеріологічне і спеціальне обстеження 125 хворих на МГ, з них з середньотяжким перебігом були 115 (92 %). Середній вік хворих склав $(52,5 \pm 1,3)$ років. Серед хворих були як жителі сільської місцевості, так і міста, переважали особи жіночої статі – 80 (64 %). Усім хворим проводили клініко-лабораторне обстеження відповідно до «Тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України» (наказ МОЗ України № 226 від 27 липня 1998 р.). Ступінь тяжкості МГ визначали на підставі загальноприйнятих клініко-лабораторних проявів [12].

Діагноз МГ виставляли на основі: 1) епідеміологічних даних – наявність домашніх тварин у приватному володінні (собак, кішок та ін.) у хворого і догляд за ними, відвідування лісу, полів, виявлення і зняття кліщів з себе і з домашніх тварин; 2) клінічної тріади: первинний афект, плямисто-папульозний висип з геморагічним компонентом, лімфаденопатія; 3) сероімунологічного дослідження сироваток крові – зростання в 4 і більше разів титру антитіл в РЗК з антигеном з *R. sibirica* [12, 13].

Нині в Україні РЗК з антигеном з *R. sibirica* є основним методом діагностики МГ. Дослідження зразків крові хворих проводили методом РЗК в лабораторії особливо небезпечних інфекцій СЕС м. Севастополя, в лабораторії ОНІ Республіканської СЕС в м. Сімферополі, а також на базі лабораторії рикетсіозів Львівського НДІ епідеміології і гігієни МОЗ України. Використовували тест-систему *R. sibirica*: виробництва ФГУН НПО «Микроген» МЗ РФ (Росія, м. Пермь); антиген «Діагности-

кум рикетсійний сухий для РЗК *Rickettsia sibirica*»; а також сироватку діагностичну до *Rickettsia sibirica* титр 1:160.

Метод флюоресцентних антитіл використовували для виявлення *R. conorii* в кліщах, зібраних в осередках, де були хворі МГ [14]. Застосовували прямий метод Coonsa на базі лабораторії рикетсіозів Львівського НДІ епідеміології і гігієни. Для діагностики використовували антитіла для виявлення рикетсій групи кліщової плямистої гарячки, що флюоресціюють, сухі, виготовлені на підприємстві Пермського НДІ вакцин і сироваток.

З метою виявлення особливостей гістологічної будови первинного афекту у 13 хворих МГ з середньотяжким перебігом у розпалі хвороби здійснювали взяття ділянки некротичного вогнища первинного афекту, який був виразкою діаметром до 5 мм, покритою чорною некротичною кірочкою і оточеною зоною темно-червоного інфільтрату. З цих ділянок шкіри готували гістологічний препарат, процес виготовлення якого включав такі етапи [15]: взяття матеріалу і його фіксація в 10 % нейтральному формаліні; зневоднення в спиртах висхідної концентрації; ущільнення матеріалу шляхом просочення парафіном; приготування зрізів завтовшки 5-7 мкм на санному мікротомі; фарбування зрізів гематоксилін-еозином. На забір клінічного матеріалу отримано поінформовану згоду хворих.

Після того, як зрізи ділянки первинного афекту були забарвлені, їх вивчали за допомогою світлового мікроскопа «Olimpus CX41», фотографування здійснювали встановленою на ньому цифровою фотокамерою Olympus C5050Z із спеціалізованим програмним забезпеченням Olympus DP-Soft 3.1.

Результати досліджень та їх обговорення

Наші дослідження показали, що у усіх пацієнтів, що контактували з кліщами, відзначалася наявність «первинного афекту», лімфаденопатії, був відсутній кон'юнктивіт і склерит, що свідчить про трансмісивний механізм зараження цієї групи хворих. У хворих, які не контактували з кліщами, рідше зустрічався «первинний афект», а у пацієнтів без «первинного афекту» спостерігався склерит і/або кон'юнктивіт, що дозволяє припускати аерогенний механізм зараження. Таким чином, основний шлях зараження МГ був трансмісивний (74,4 %), а в 25,6 % – аерогенний, який в попередні роки зустрічався рідко [7].

Серед обстежених пацієнтів легкі форми захворювання склали 2,4 %, середньотяжкі – 92,0 %, тяжкі – 5,6 %, тоді як раніше переважали легкі форми, а тяжкі відзначалися більш ніж в 2 рази частіше (68 % – легкі, 20 % – середньотяжкі і 12 % – тяжкі); при

цьому початок хвороби в усіх хворих був гострим, тоді як півстоліття тому в 20 % випадків спостерігали поступовий початок [7]. Хворі при вступі в стаціонар пред'являли різноманітні скарги, що свідчать про інтоксикацію: загальна слабкість, озноб, біль голови, міалгії, артралгії, зниження апетиту, нездужання. Це вказує на потягання клінічної картини МГ на сучасному етапі.

Майже у половини обстежених хворих гарячка була переміжною, досягаючи 39-40 °С, постійний тип кривої відзначено у 30,4 %, неправильна крива – у 28,0 % тривалістю до 6 днів – при легких формах і до 15-20 днів – при середньотяжких.

Відомо, що одним з проявів синдрому інтоксикації є міалгії, які відзначалися у 47 (37,6 %) хворих і були симетричними. Локалізація і тривалість міалгії були найрізноманітнішими. Вони найчастіше спостерігалися в ділянці гомілок (89,4 %) і були помірної виразності з тривалістю 6-10 днів. У 50,4 % хворих МГ також відзначалися артралгії з локалізацією в ділянці колінних, гомілково-стопних, променезап'ясткових суглобів і дуже рідко – кульшових, плечових і ліктьових. Інтенсивність артралгій найчастіше (88,9 %) була помірною, вони тривали від декількох днів до місяця, але найчастіше (61,9 %) – 1 тиждень.

Результати обстеження хворих показали наявність патологічних змін з боку різних органів і систем. У хворих відзначали: ін'єкцію склер, як правило, при потрапленні аерозолі з зараженими частками кліща на кон'юнктиву очей, з боку легенів – бронхіти і пневмонії, з боку серцево-судинної системи – тахікардію, приглушення тонів серця, гіпотонію. Шлунково-кишковий тракт уражався рідко у вигляді болів у животі, діареї. Гепатомегалія спостерігалася рідко. Ускладнення МГ у переважній більшості випадків були пов'язані із загостренням хронічних захворювань.

У хворих МГ на тлі загальнотоксичного синдрому різної виразності відзначали характерну класичну клінічну триаду – плямисто-папульозний висип, «первинний афект» (місце укусу або контакту собачого кліща) і лімфаденопатію.

Висип у хворих носив переважно плямисто-папульозний характер, а у 26 (21,0 %) чоловік був з геморагічним компонентом. Локалізація висипу на тілі хворих була найрізноманітнішою: переважно на руках – у 121, ногах – у 120, спині, грудях, животі – у 124 осіб і в окремих випадках – на обличчі, долонях, підшвах, що характерно тільки для МГ. Тривалість висипу була різною, у більшості хворих (80,7 %) від 6 до 15 днів і в середньому склала $(11,1 \pm 0,4)$ доби. Слід зазначити, що залежності між тривалістю існування висипу і ступенем тяжкості захворювання ви-

явлено не було ($p > 0,05$). Висип у більшості хворих виникав на 3-5-й день (у роботах 50-х років XX століття поява висипу відзначалася також після 3-5-го дня хвороби [7]), а іноді міг мати вигляд еритеми, вузлика, везикули тривалістю 12-14 днів [2, 4].

Лімфаденопатія відзначалася в 55,2 % випадків і залежала від дня захворювання, оскільки в пізніші терміни госпіталізації хворого була менш вираженою. Змін з боку тканин, що оточують лімфовузли, і спаяності лімфовузлів між собою не спостерігалось. При цьому лімфовузли збільшувалися трохи, в основному до 0,5-1,0 см, а у 23,2 % – лімфаденопатія супроводжувалась болісністю при пальпації. Слід зазначити, що в середині минулого століття при опису МГ збільшення лімфовузлів відзначалося рідко [7].

Характеристика «первинного афекту» не мала істотних відмінностей порівняно із спостереженнями попередніх дослідників. Так, «первинний афект» з різноманітною локалізацією траплявся в 70,4 % випадків і був некротичним струпом, вкритим чорною (рідше сірою або коричневою) кірочкою, оточеним валиком гіперемії, частіше – на верхніх і нижніх кінцівках і зберігався на шкірі впродовж 10-20 днів. Найчастіше «первинний афект» з'являвся на закритих одягом ділянках верхніх і нижніх кінцівок. У 4 хворих зафіксовано на тілі одночасно два первинні афекти, а в одного хворого – три первинні афекти (мал. 1).



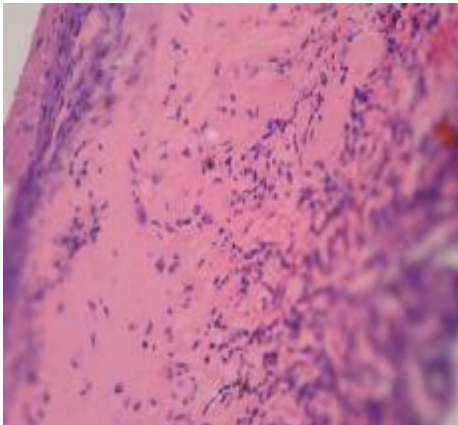
Мал. 1. Три «первинні афекти» у хворого на МГ.

За наявності первинного афекту збільшення регіонарних лімфовузлів було в 54,4 % випадків, в основному збільшувалися пахові (44,2 %), пахові (32,4 %), рідше – підщелепні (17,6 %) і шийні (5,8 %) лімфовузли.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

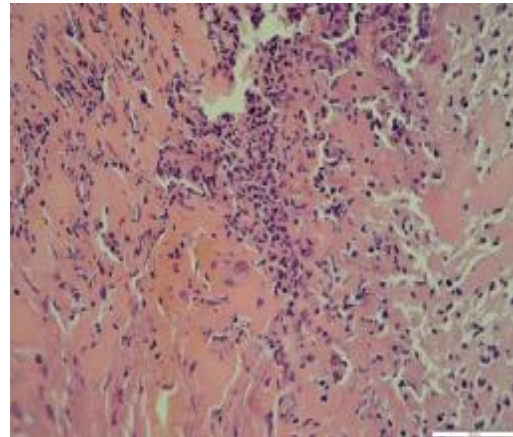
Відомо, що укуси комах, у тому числі кліщів, самі по собі можуть спричиняти токсико-алергічні реакції місцевого і загального характеру, що нерідко представляє діагностичні труднощі для клініцистів і гістологів. При МГ на місці укусу кліща формується «первинний афект», що є ділянкою некрозу, оточеною валиком гіперемії. Оскільки МГ часто має доброякісний перебіг і закінчується одужанням, то гістологічна характеристика шкіри в місці укусу досі мало вивчена. Тому з метою вивчення гістологічних особливостей нами у 13 хворих МГ в різні дні хвороби були досліджені ділянки шкіри з області «первинного афекту». Часто стратифікацію шарів епідермісу простежити не вдавалося, досить виразно визначався тільки роговий шар, в деяких препаратах останній збережений був лише частково, його некротизовані ділянки відторгалися, а в 5 випадках дерма була без епітелію.

При дослідженні гістологічних препаратів епідермісу «первинного афекту» хворих МГ ми спостерігали такі зміни: дифузна помірно виражена нейтрофільна інфільтрація, яка була практично в усіх препаратах, узятих з 6-го по 13-ий дні хвороби. Відзначалися також еозинофільні гомогенні ділянки некрозу епітеліоцитів, які розташовувалися переважно поблизу дермо-епідермальної межі. У деяких препаратах епідерміс був некротизований, інфільтрований поліморфноядерними лейкоцитами, які в незначній кількості проникали в роговий шар епідермісу. У некротичному детриті, просоченому фібрином, візуалізувалися юні і епідермоцити, що активно ділилися (мал. 2). На 8-й день хвороби спостерігали псевдо-епітеліоматозну гіперплазію, некротичний детрит, що містив еозинофільний безструктурний матеріал, нейтрофіли, гемолізовану кров, і міжклітинний набряк, а з 11-го дня – розширені, заповнені кров'ю судини, які знаходилися на межі епітелію і дерми.



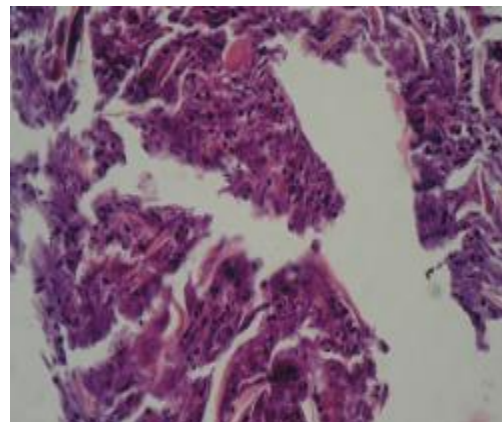
Мал. 2. Юні і епідермоцити, що активно діляться, в епідермісі «первинного афекту» при МГ.

У дермі «первинного афекту» обстежених хворих МГ спостерігали виражену лімфолейкоцитарну інфільтрацію (переважно нейтрофільні гранулоцити), яка відзначалася в основному в сосочковому шарі і на межі епідермісу і дерми в усіх препаратах, узятих з 6-го по 13-ий день хвороби (мал. 3).



Мал. 3. Нейтрофільна інфільтрація сосочкового шару дерми «первинного афекту» при МГ.

Інфільтрація лімфоцитами, гістіоцитами і особливо плазматичними клітинами мала місце значно рідше. З 8-го дня хвороби спостерігали слабо виражений інтерстиційний набряк, виявляли дрібні крововиливи, зерна гемосидерину, візуалізували розширені і повнокровні судини з явищами стазу, сладжу і мікротромбозу, оточені муфтоподібними лімфогістіоцитарними інфільтратами. Колагенові волокна дерми були частково зруйновані вже з 6-го дня хвороби, роз'єднані і мали гомогенний вигляд. В окремих зрізах матеріал був фрагментований, представлений некротичним детритом, фібрином, лейкоцитами (мал. 4).



Мал. 4. Фрагментовані ділянки дерми «первинного афекту» при МГ, представлені некротичним детритом, фібрином, лейкоцитами.

Таким чином, для патогістологічних змін «первинного афекту» в місці укусу кліщів при МГ у дермі пацієнтів властиве інфільтрування її гістіоцитами, нейтрофілами і лімфоцитами, значно рідше спостерігається інфільтрація плазматичними клітинами. З урахуванням відомих даних літератури [16], ці зміни виявляють істотні відмінності структури «первинного афекту» від тих запальних змін, що виникають на шкірі внаслідок укусу іншими комахами, для яких властива передусім інфільтрація дерми плазматичними клітинами і еозинофілами. Також у дермі «первинного афекту» при МГ відзначається наявність міжклітинного набряку, деструкція колагенових волокон, розширення судин з явищами складжу, стаза і мікротромбозу, що свідчить про виражене ексудативне запалення.

Клінічні спостереження показали, що ступінь тяжкості залежить від віку хворих. Так, у хворих старше 20 років захворювання частіше мало середньотяжкий перебіг ($p < 0,01$), а у віковій групі від 50 до 79 років – тяжкий ($p < 0,01$). Безумовно, на тяжкість захворювання можуть мати вплив супутні хронічні хвороби (аритмія серця, хронічний пієлонефрит, бронхіт, тонзиліт, стоматит та ін.), які загострювалися у пацієнтів віком 20-49 років у 10,6 %, а у хворих 50-79 років – 28,3 %.

У загальному аналізі крові, як правило, відзначали зміни у бік підвищення ШОЕ, помірного лейкоцитозу; нейтрофільний зсув вліво зазвичай був пов'язаний з приєднанням ускладнень бактерійного генезу (пієлонефрит, бронхіт, пневмонія). Патологічні зміни деяких біохімічних показників також були обумовлені загостренням хронічних захворювань.

При серологічному дослідженні методом РЗК з *R. sibirica* спостерігали повільне наростання титру антитіл, позитивні результати з'являлися в основному при узятті II і III сироваток. При цьому оптимальним терміном, при якому відбувалося максимальне наростання титру антитіл у хворих МГ, був третій тиждень від початку хвороби.

Впровадження в практику лікування рикетсіозів нових антибактерійних препаратів є важливим напрямом сучасної медичної науки. Загальноприйнятими препаратами для лікування МГ в Україні є тетрациклін і доксициклін, які можуть бути досить токсичні. Раніше була встановлена чутливість усіх видів рикетсій до доксицикліну, хлорамфеніколу і фторхінолонів [17]. Виходячи з поставлених завдань, нами для етіотропного лікування хворих МГ був застосований ципрофлоксацин. Використовуючи цей препарат, ми також керувалися результатами наших спостережень, а саме: у хворих МГ старшої вікової групи (50-79 років)

частіше відзначалися ускладнення, пов'язані з приєднанням бактерійних інфекцій (пієлонефрит, бронхіт та ін.).

Для вивчення ефективності запропонованої терапії хворі були розділені на 2 однакових за чисельністю групи (по 16 чол.): 1-а – отримувала тетрациклін по 400 мг 4 рази в добу (per/os), курс – 7-10 днів; 2-а – ципрофлоксацин по 500 мг 2 рази в добу (per/os), курс – 7-10 днів. Усі хворі були віком 18-60 років із середньотяжким перебігом, яскравими клінічними проявами, без супутньої хронічної патології. В обох групах розподіл за віком і статтю був порівняним. Пацієнти обох груп отримували також симптоматичну терапію та зрідка жарознижувальні засоби (у виняткових випадках – при температурі вище 39 °C).

Клінічну ефективність тетрацикліну (1-а група) і ципрофлоксацину (2-а група) при МГ оцінювали за клінічними критеріями (тривалість лихоманки, інтоксикації, висипу, «первинного афекту») і показниками ЗАК. В результаті аналізу даних регресу основних клінічних проявів і серологічних показників захворювання нами не було виявлено достовірних відмінностей у групах порівняння. Важливо відмітити, що в 2-й групі неспецифічні ускладнення (бронхіт, пієлонефрит), а також виражене підвищення ШОЕ, лейкоцитоз, нейтрофільний зсув відзначалися в три рази рідше. Отриманий нами позитивний ефект ципрофлоксацину підтверджується тим, що цей препарат має широкий спектр антибактерійної активності і відносно кращий профіль безпеки (побічні ефекти), ніж тетрациклін.

Висновки

1. У теперішній час спостерігається збільшення захворюваності МГ з аерогенним механізмом інфікування, а також потяжчання клінічної картини серед людей старшої вікової групи, тобто переважають середньотяжкі форми над легкими (94,4 і 2,4 % відповідно).

2. Основними клінічними особливостями МГ в Криму є: гострий початок, наявність специфічної клінічної триади на тлі інтоксикації і лихоманки: первинний афект (73,6 %), плямисто-папульозний висип на тілі (99,2 %), регіонарний лімфаденіт (54,4 %).

3. Висип у 96 % хворих МГ виникає на 3-5-у доби хвороби, зберігається 1-2 тижні, має плямисто-папульозний характер, часто локалізується на грудях, спині, животі, кінцівках і рідко (12 %) – на обличчі, долонях, підшвах.

4. Характерні патогістологічні зміни в дермі «первинного афекту» при МГ: міжклітинний набряк, деструкція колагенових волокон, розширення судин з явищами складжу, стаза і мікротромбозу, інфільтрування

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гістіоцитами, нейтрофілами, лімфоцитами, а також рідка інфільтрація плазматичними клітинами – на відміну від запальних змін при укусі іншими комахами.

5. При МГ застосування в клінічній практиці препарату з групи фторхінолонів (ципрофлоксацин по 500 мг 2 рази в добу *per/os*, курсом 7-10 днів) є ефективним, особливо в старшій віковій групі, що дозволяє мінімізувати вірогідність розвитку неспецифічних ускладнень.

Література

1. Риккетсиозы: Химиопрофилактика и химиотерапия / [Т.И. Плеханов, Е.П. Лукин и др.] // Воен.-мед. журнал. – 1998. – № 9. – С. 64-68.
2. Гафарова М.Т. Марсельская лихорадка (эпидемиология, клиника, диагностика) / М.Т. Гафарова. – Симферополь: Тарпан, 2004. – 98 с.
3. Лукин Е.П. Таксономия и классификация риккетсий / Е.П. Лукин, А.А. Воробьев, А.С. Быков // Журн. микробиол. – 2001. – № 2. – С. 104-110.
4. Дербенева-Ухова В.П. Руководство по медицинской энтомологии / В.П. Дербенева-Ухова. – М.: Медицина, 1974. – 360 с.
5. Современные представления об эпидемиологии клещевых пятнистых лихорадок / С.В. Углева, А.В. Буркин, И.Э. Борисова, С.В. Шабалина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 1999. – № 2. – С. 15-21.
6. Мусабаев И.К. Руководство по риккетсиозам, геморрагическим лихорадкам и энцефалитам / И.К. Мусабаев. – Ташкент: Медицина, 1986. – С. 164-169.
7. Пакшин М.Ф. К вопросу заболеваемости марсельской лихорадкой за 54 года (1947-2000 гг.) / М.Ф. Пакшин, Л.И. Егошина, Л.И. Важинская // Сб. науч. работ специалистов сан. эпид. службы в г. Севастополе. – Севастополь, 2002. – Вып. 7. – С. 105-111.
8. Марсельська (середземноморська кліщова) гарячка в АР Крим: поширення та епідемічний потенціал риккетсіозу / М.Д. Клімчук, Б.М. Леженцев, І.Ю. Андрухів, М.М. Товпинец // Сучасні інфекції. – 2001. – № 4. – С. 68-72.
9. Марсельская лихорадка в Украине / Л.С. Некрасова, Л.С. Маринюк, Л.И. Федорова, О.Е. Зиков // Сучасні інфекції. – 2001. – № 1. – С. 22-24.
10. Нелюбов М.В. К этиологии Астраханской лихорадки / М.В. Нелюбов, И.В. Тарасевич // Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика: тезисы докл. VI Рос.-Итал. конф., 14-16 декабря 2000 г., Санкт-Петербург. – СПб, 2000. – С. 177-178.
11. Рогаткин А.К. Астраханская лихорадка – новая форма риккетсиозной природно-очаговой инфекции / А.К. Рогаткин // Проблемы особо опасных инфекций. – Саратов: Слово, 2000. – Вып. 80. – С. 53-56.
12. Лобан К.М. Важнейшие риккетсиозы человека / К.М. Лобан. – Л.: Медицина, 1980. – С. 219-238.
13. Каримов И.З. Клинико-эпидемиологические особенности марсельской лихорадки / И.З. Каримов // Сучасні інфекції. – 2008. – № 2. – С. 79-84.
14. Исаев А.И. Дифференциация риккетсий методом иммунофлюоресценции при смешанной инфекции у клещей / А.И. Исаев // Журн. микробиол. – 1973. – № 4. – С. 13-16.
15. Руководство по патологической анатомии / под ред. А.П. Авцына. – М.: Медицина, 1964. – 254 с.
16. Левер У.Ф. Гистопатология кожи / У.Ф. Левер. – Л.: Медицина, 1958. – 152 с.
17. Ruiz B.R. Evaluation of ciprofloxacin and doxycycline in the treatment of Mediterranean spotted fever / B.R. Ruiz, H. Herrero // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1992. – N 11. – P. 427-431.

CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF MARSEILLE FEVER IN CRIMEA

I.Z. Karimov, M.T. Hafarova, O.A. Kozlovsky, N.H. Los-Yatsenko, N.O. Penkovska, O.A. Verbynets

SUMMARY. *The present-day clinical and pathogenetic features of the Marseille fever (MF) in Crimea as a result of investigation of 125 patients are presented. Characteristic histologic changes are described in the derma of «primary affect». It is established increase of cases with aerogenic mechanism (25,6 %) of contamination. Worsening of clinical duration of illness and increased morbidity among the people of older age. Main clinical features are: sharp beginning, intoxication, specific clinical triad (primary affect (73,6 %), spotted-papular rash on a body (99,2 %), regional lymphadenitis (54,4 %)), symmetric myalgia (37,6 %), arthralgia (50,4 %). Exanthema with localization on face, hands, soles of feet meets rarely (12 %). Efficacy of using of ciprofloxacin (500 mg 2 times per days, *per/os*) is shown at treatment of the Marseille fever.*

Key words: *Marseille fever, clinic, histology, treatment.*

Отримано 12.02.2014 р.

© Зінчук О.М., 2014
УДК 616.995.42-02-036.22-07-08

О.М. Зінчук

БЕЗСИМПТОМНИЙ ПЕРЕБІГ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ У РОБІТНИКІВ ПРОФЕСІЙНИХ ГРУП ІЗ ВИСОКИМ РИЗИКОМ ЗАРАЖЕННЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Наведені дані щодо поширеності Лайм-бореліозу серед населення західного регіону України. Кількість серопозитивних осіб серед працівників лісового господарства, залежно від ландшафтно-географічної зони, сягає 0-50 %. Значне поширення Лайм-бореліозу серед населення потребує раннього виявлення хвороби з метою своєчасного спеціалізованого лікування.

Ключові слова: Лайм-бореліоз, борелії, діагностика, кліщі, ІФА.

Лайм-бореліоз (ЛБ) – це полісистемна інфекційна хвороба, яка спричиняється бактерією *Borrelia burgdorferi* і передається через присмоктування іксодових кліщів [1]. ЛБ широко розповсюджений у середній смузі західної і східної півкулі, реєструється в теплу пору року відповідно до біології переносника і характеризується в більшості випадків наявністю мігруючої еритеми на місці присмоктування кліща, а також схильністю до хронізації з ураженням центральної і периферичної нервової системи, опорно-рухового апарату, серця, очей. В Україні рівень захворюваності на ЛБ сягає 0,5-2,0 на 100 тис населення, що значно менше, ніж у сусідніх країнах – Російській Федерації і Польщі (відповідно 4,0-5,0 та 2,5-4,0 на 100 тис.). Незважаючи на те, що в Україні за останні роки покращилося виявлення ЛБ завдяки кращій обізнаності практичних лікарів і запровадженню методів специфічної лабораторної діагностики, можна думати, що офіційний рівень захворюваності далеко не відповідає реальному. Відомо, що у 20-40 % пацієнтів ЛБ перебігає в безеритемній формі, а це значно ускладнює клінічну діагностику, призводить до хронізації і несприятливих наслідків.

Антигенна гетерогенність борелій, здатність до мінливості антигенної структури, навіть у ході інфекційного процесу, сприяє персистенції збудника в організмі людини, що може призводити до ухиляння від захисного впливу факторів імунітету, хронізації та створює додаткові діагностичні проблеми і складнощі

при розробці діагностичних тест-систем [1-3]. Труднощі вчасного виявлення ЛБ зумовлені також можливістю трансформації борелій у L-форми – так звані «форми незбалансованого росту» (сферопласти, видовжені циліндричні клітини, нитковидні структури), що здатні проходити через гістохімічні бар'єри [4-6]. Відносна стійкість L-форм до неспецифічних і специфічних факторів резистентності макроорганізму, їх низька імуногенність, можливість внутрішньоклітинної локалізації сприяє тривалій персистенції борелій, розвитку безсимптомного інфекційного процесу без помітних клінічних ознак ні в ранній період, ані в період дисемінації збудника. Вважається, що однією з причин утворення L-форм є нераціональне застосування антибіотиків у гострий період хвороби, що сприяє переходу інфекційного процесу в хронічну фазу. Також можуть утворюватися цисти із стійкою мукоїдною оболонкою, яка захищає їх від несприятливих впливів і є додатковою причиною труднощів діагностики та лікування. Морфологічно змінені варіанти борелій, особливо цисти і гранулярні структури, зберігають здатність до розмноження.

У віддалені терміни у частини інфікованих відбувається активація інфекційного процесу з маніфестацією клінічних проявів, розвитком серйозних органних уражень, які будуть визначати симптоматику хронічної стадії хвороби через місяці і навіть роки після зараження. Найчастіше можуть виникати пізні ураження центральної і периферичної нервової системи, суглобів, серця і шкіри. Зрозуміло, що через тривалий час після зараження інколи буває важко пов'язати ураження тих чи інших органів із присмоктуванням кліщів у минулому і запідозрити ЛБ.

Метою роботи було вивчення поширеності інфікування бореліями професійних груп із високим ризиком зараження.

Пацієнти і методи

Для визначення частоти інфікування бореліями представників певних професійних груп високого ри-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зику за допомогою ІФА вивчали рівень протиборе́ліозних антитіл IgG у працівників лісництв Львівської області (98 чоловік). Результати сероепідеміологічних досліджень проаналізовано з врахуванням загальноновизнаної ландшафтно-географічної характеристики регіонів області [7]. Ми виходили з того, що територію Львівщини за ландшафтними характеристиками можна вважати інтегративною моделлю для ширших нозогеографічних узагальнень, оскільки тут представлена більшість ландшафтно-географічних зон східноєвропейського регіону.

Результати досліджень та їх обговорення

Рівень протиборе́ліозних IgG у працівників лісового господарства досліджували для деталізації нозогеографічної характеристики ЛБ, встановлення території з високим ризиком зараження, виявлення поширеності ЛБ у різних ландшафтно-географічних зонах. Результати дослідження в ІФА рівня протиборе́ліозних антитіл класу IgG у працівників лісового господарства, професійна діяльність яких супроводжується підвищеним ризиком присмоктування кліщів (лісники, лісоруби та ін.), свідчать про досить високу частоту їх інфікування.

Таблиця 1

Кількість серопозитивних осіб серед працівників лісового господарства Львівської області

Ландшафтно-географічні зони	Лісництва	Кількість обстежених	Кількість серопозитивних		Коефіцієнт серопозитивності
			абс.	%	
Мале Полісся	Жовківське	23	7	30,4	>10
					>10
					>10
					>10
					6,1
					5,0
Лісостеп	Брюховицьке	8	4	50,0	5,4
					>10
					>10
					6,1
					>10
	Винниківське	23	0	0	–
Карпати	Турківське	17	0	0	–
	Бориньське	27	0	0	–
	Разом		98	11	11,2

Дані таблиці 1 свідчать, що найвищий рівень інфікування виявлений серед працівників лісництв ландшафтно-географічних зон лісостепу та Мале Полісся. Це Брюховицьке й Жовківське лісництва (кількість серопозитивних серед працюючих відповідно 50,0 та 30,4 %). Опитування працівників цих лісництв свідчить, що у 83,9 % осіб спостерігалися часті присмоктування кліщів (до 12 випадків у кожного працівника на рік). Установлена пряма пропорційна залежність між кількістю нападів кліщів в окремого працівника й частотою інфікування. Серед працівників, які вказали частоту присмоктувань кліщів 8-12 разів на рік, протиборе́ліозні антитіла виявлені у всіх [8]. При розпитуванні серопозитивних осіб установлено, що ніхто з них не пам'ятав про хвороби в минулому, які б супроводжувалися еритематозним ураженням шкіри. При детальному клініко-лабораторному дослідженні у 10 осіб з 11 серопозитивних не виявлено жодних об'єктивних даних, які б свідчили про ЛБ. В одного працівника з високим рівнем про-

тиборе́ліозних антитіл класу IgG, в якого коефіцієнт серопозитивності (КС) становив 6,1, діагностовано дилатативну міокардіопатію з явищами серцевої недостатності ІІА ступеня. Вік хворого 45 років, стаж роботи лісником становив 18 років. За час професійної діяльності відбувалися неодноразові присмоктування кліщів. На еритемну форму ЛБ не хворів. Для подальшого обстеження й лікування він був госпіталізований у кардіологічне відділення, де було проведено курс протимікробної терапії (цефтриаксон 2 г на добу 21 день). Лікування значно покращило функціональний стан міокарда, що свідчило на користь боре́ліозної природи хвороби.

Серед серопозитивних працівників виявлено значний відсоток осіб із високим рівнем протиборе́ліозних антитіл класу IgG (табл. 1). Так, із 11 серопозитивних осіб Брюховицького та Жовківського лісництв у 7 осіб (63,6 %) коефіцієнт серопозитивності був високим (>10). Такий високий рівень антитіл у значної частини працюючих можна було б

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пояснити бустер-ефектом внаслідок частого присмокування кліщів і повторного інфікування бореліями [9]. З огляду на те, що при ЛБ, як і при інших спірохетозах, розвивається адаптивний імунітет «нестерильного» характеру [9-11], є всі підстави думати, що в даних осіб має місце безсимптомний бореліозний інфекційний процес на тлі тривалої персистенції збудника. У цих осіб є реальна загроза розвитку у недалекому або віддаленому майбутньому

му маніфестних форм хвороби із серйозними органами ураженнями.

Встановлено пряму кореляцію між стажом роботи за умов високого ризику присмокування кліщів і частотою інфікування ($r_s=0,94$, $p<0,05$). Так, не виявлено серопозитивних серед осіб із стажом роботи до 5 років, у той час як в осіб, які працюють понад 15 років, частка серопозитивних у Жовківському лісництві становила 13,1 %, а у Брюховицькому – 37,5 % (табл. 2).

Таблиця 2

Залежність між стажом роботи й частотою інфікування *B. burgdorferi* у працівників із високим ризиком зараження Жовківського й Брюховицького лісництв Львівської області

Лісництва	Кількість серопозитивних осіб		Стаж роботи (років)							
			1–5		6–10		11–15		>15	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Жовківське (n=23)	7	30,4	0	0	1	4,2	3	13,1	3	13,1
Брюховицьке (n=8)	4	50,0	0	0	1	12,5	0	0	3	37,5

Виявлено значущу відмінність частки серопозитивних осіб серед працівників лісництв, що розташовані в межах однієї ландшафтно-території і не відрізняються суттєво за характером рослинності. Так, серед обстежених 23 працівників Винниківського лісництва, яке за ландшафтними характеристиками не відрізняється від Брюховицького (що розташоване поруч, де кількість серопозитивних становила 50 %), не виявлено жодного серопозитивного ($p<0,05$), хоча за даними опитування працівників названого лісництва, частота присмокувань кліщів суттєво не відрізнялася. Очевидно, що крім ландшафтних особливостей території має значення різна частота спонтанного інфікування кліщів.

Незважаючи на відсутність серопозитивних осіб серед працівників Винниківського лісництва, у м. Львові в 2000-2008 роках зареєстровано 12 хворих, які заразилися ЛБ у відпочинковій зоні цього лісництва (приміська зона м. Львова). Заслугує на увагу негативний антропогенний вплив на приміські лісово-паркові масиви, що створює умови для розмноження кліщів, і, можливо, частішого їх інфікування бореліями.

Результати серологічних обстежень працівників лісництв, що розташовані в зоні Карпат, суттєво відрізняються від наведених даних, які отримані при обстеженні працівників лісництв ландшафтно-географічних зон Малої Полісся та лісостепу (табл. 1). Так, при дослідженні сироваток 44 працівників Турківського й Боринського лісництв не виявлено жодного випадку серопозитивності. Більш того, при опитуванні ніхто з працюючих не пам'ятав випадків присмоку-

вання кліщів. Пояснення низької чисельності кліщів у зоні Карпат лежить, на наш погляд, у площині ландшафтно-географічних характеристик регіону, зокрема, особливостей рослинного світу. Так, лісові масиви цього регіону представлені переважно ялиновими лісами з ялини європейської, місцями з домішками ялиці білої в їх поєднанні з широколистяно-темнохвойними лісами і сільськогосподарськими угіддями на місці цих лісів. Можна думати, що фітоценози з домінуванням хвойної рослинності не є сприятливим середовищем для кліщів.

Висновки

1. Серед працівників підприємств лісового господарства, які розташовані в ландшафтно-географічних зонах лісостепу і Малої Полісся, професійна діяльність яких супроводжується підвищеним ризиком присмокування кліщів, частка інфікованих *B. burgdorferi* осіб, за даними ІФА, сягає 30,4-50,0 %.

2. Серед серопозитивних працівників лісового господарства у 63,6 % осіб виявлено високий рівень протибореліозних антитіл класу IgG (КС>10), що свідчить про високу частоту повторних інфікувань (бустер-ефект) і формування безсимптомної форми ЛБ із можливою маніфестацією в подальшому і розвитком органних уражень.

3. З огляду на високий рівень інфікування бореліями, доцільним є офіційне визнання Лайм-бореліозу професійною хворобою з відповідними соціальними гарантіями у працівників лісового господарства, робота яких пов'язана з підвищеним ризиком присмокування кліщів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Steere A.C. Lyme Disease / A.C. Steere // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 115-125.
2. Лобзин Ю.В. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы) / Ю.В. Лобзин, А.Н. Усков, С.С. Козлов. – СПб, 2000. – 156 с.
3. Changes in temporal and spatial patterns of outer surface lipoprotein expression generate population heterogeneity and antigenic diversity in the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi* / [P.S. Hefty, S.E. Jolliff, M.J. Caimano et al.] // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70. – P. 3468–3478.
4. Наумов Р.Л. Пораженность населения боррелиями и заболеваемость болезнью Лайма / Р.Л. Наумов, И.С. Васильева // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2005. – № 2. – С. 40-42.
5. Alban P.S. Serum-starvation-induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi* / P.S. Alban, P.W. Johnson, D.R. Nelson // Microbiology. – 2000. – Vol. 146, Pt. 1. – P. 119-127.
6. Conversion of *Borrelia garinii* cystic forms to motile spirochetes in vivo / I. Gruntar, T. Malovrh, R. Murgia, M. Cinco // APMIS. – 2001. – Vol. 109, N 5. – P. 383-388.
7. Маринич О.М. Фізико-географічне районування. Географічна енциклопедія України / О.М. Маринич, П.Г. Шищенко. – Т. 3. – К., 1993 – С. 340-343.
8. Результаты сероэпидемиологических исследований профессиональных групп риска щодо Лайм-боррелиоза / [О.М. Зінчук, Б.А. Герасун, Л.Ю. Шевченко та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2005. – № 24. – С. 65-68.
9. Nadelman R.B. Reinfection in patients with Lyme disease / R.B. Nadelman, G.P. Wormser // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 45, N 8. – P. 1032-1038.
10. Инфекционные болезни и эпидемиология: [учебник для ВУЗов] / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 832 с.
11. Малов В.А. Иксодовые клещевые боррелиозы (Лайм-боррелиоз) / В.А. Малов, А.Н. Горобченко // Лечащий врач. – 2004. – № 6. – С. 48-51.

ASYMPTOMATIC LYME BORRELIOSIS IN WORKERS OCCUPATIONAL GROUPS WITH A HIGH RISK OF INFECTION

O.M. Zinchuk

SUMMARY. *The data concerning epidemiology of Lyme borreliosis in population of the western region of Ukraine is presented. The number of seropositive persons among people employed in forestry reaches 0–50 % depending on landscape-geographic area. Wide spread Lyme borreliosis requires the early diagnosis of disease in the purpose opportune specialized treatment.*

Key words: *Lyme disease, borreliosis, diagnostics, tickborne, ELISA.*

Отримано 13.01.2014 р.

© Ліпковська І.В., Копча В.С., 2014
УДК 616-006.52-022.7+616.993.192.1-036.15]-06:618.396

І.В. Ліпковська, В.С. Копча

ОСОБЛИВОСТІ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ЛАТЕНТНИМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ В АСОЦІАЦІЇ З EBV-ІНФЕКЦІЄЮ

Одеський токсоплазмозний діагностичний кабінет, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Шляхом обстеження 72 жінок з невиношуванням вагітності, які мали латентну форму токсоплазмозу в асоціації з папіломавірусною та EBV-інфекцією, встановили відсутність клінічної симптоматики інфекційного процесу при позитивних результатах ПЛР на генетичний матеріал вірусу папіломи людини (ВПЛ) та вірусу Епштейна-Барр (EBV).

Латентна папіломавірусна інфекція, поєднана з EBV- і токсоплазмозною інфекцією, частіше асоціюється з високим вмістом папіломавірусу типу 16, 31, 35, 52, 56, 58, 59 на тлі низької авідності IgG до T. gondii і високим вмістом EBV у слині. Тільки у 2 із 72 таких жінок протягом року настала спонтанна ерадикація папіломавірусу. З метою адекватного онко-

прогнозу і виключення маніфестації інфекції потрібне багаторічне проспективне спостереження за такими жінками.

Для визначення точної причини невиношування вагітності у жінок з латентним токсоплазмозом, що асоціюється з EBV- і папіломавірусною інфекцією, необхідна ПЛР-діагностика тканин загиблого плоду.

Ключові слова: невиношування вагітності, латентна форма токсоплазмозу, папіломавірусна інфекція, Епштейна-Барр вірусна інфекція.

Як відомо, токсоплазмоз належить до паразитарних інвазій, які безпосередньо стосуються проблеми материнства і дитинства – невиношування, мертвородження [1-3]. Довічне існування паразита в цистній формі в організмі людини, виявлення різних генотипів, здатних до антигенної мімікрії, існування штамів *T. gondii* з високою і низькою вірулентністю, відсутність єдиних стандартів лабораторної діагностики, невисока ефективність скринінгу, як і раніше, залишаються ключовими проблемами у виявленні токсоплазмозу в світі.

Розгорнена діагностика токсоплазмозу, відповідно до стандартів ВООЗ, проведення імуноферментного аналізу з дослідженням рівня антитіл класів А, М, G до *T. gondii*, індексу авідності антитіл класу G, ПЛР-діагностика біологічних рідин значно спростили диференційну діагностику хворих і носіїв, але виявили нові групи ризику, пов'язані з мікст-інфекцією, серед жінок, які планують вагітність або мали в анамнезі нерозвинену вагітність [4, 5].

Згідно зі статистичними даними ВООЗ, частота невиношування вагітності залишається високою і складає 15-25 %. Причому на частку I триместру припадає від 50 до 80 % втрат. Найчастіше втрати вагітності ранніх термінів обумовлені вагітністю, що не розвивається (від 45,0 до 88,6 % випадків) [6].

Деякі автори вважають, що мимовільні викидні I триместру є інструментом природного відбору, оскільки при дослідженні абортусів знаходять від 60 до 80 % ембріонів з хромосомними аномаліями, які найчастіше виникають de novo, а не успадковуються від батьків.

Серед причин частіше відзначають хронічні запальні захворювання малого тазу, пов'язані з генітальним герпесом, цитомегалією, хламідіозом, інфекцією, спричиненою вірусом папіломи людини (ВПЛ).

Внутрішньоутробне інфікування у 27,2 % пов'язують з вірусною інфекцією, у 26,3 % – зі змішаною патологією (EBV, CMV, HSV 1/2 типу, *Rotavirus*, *Parvovirus*). *T. gondii* в I, II, III триместрах виділяють у 12,4-17,5 % плодів [7].

Особливу стурбованість викликають пацієнти з хронічною папіломавірусною інфекцією та асоційованими хворобами, що передаються статевим шляхом (як *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex*) [8]. Здатність до тривалого персистування в організмі хворого обумовлена блокуванням механізмів вродженого й адаптивного протівірусного імунітету. Використовуючи прийоми антигенної мімікрії, пригнічуючи активність імунокомпетентних клітин, папіломавірус блокує дію Т-лімфоцитів, реплікуючи вірусний геном та інфікуючи нові клітини хазяїна.

Особливо важливим є вивчення поєднаних форм токсоплазмозу, EBV-і папіломавірусної інфекції в осіб, які не мають клінічних проявів недуги. Об'єднують їх такі моменти:

- 1) відсутність єдиної класифікації;
- 2) відсутність специфічного лікування, що впливає безпосередньо на збудника;
- 3) можливість тривалої персистенції в організмі людини. Після перенесеного інфекційного мононуклеозу виділення вірусу в довкілля можливе в усіх серопозитивних осіб без клінічних проявів хвороби [9]. При папіломавірусній інфекції можливі латентні форми, при яких вірус виявляється тільки за допомогою молекулярної біотехнології. А персистенція токсоплазм взагалі є позитивною;
- 4) пригнічення активності імунокомпетентних клітин;
- 5) схильність до реактивації і можливість формування онкопатології.

За даними ВООЗ, щорічно реєструють 340 млн випадків інфікування ВПЛ, включаючи майже 0,5 млн випадків цервікального раку шийки матки (РШМ).

Відповідно до онкогенного потенціалу розвитку РШМ виділено три головні типи ВПЛ:

- низького онкогенного ризику: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 70, 71, 72, 81;
- середнього онкогенного ризику: 31, 33, 35, 51, 52;
- високого онкогенного ризику: 16, 18, 45, 56 [10].

Трансформація інфекції, зумовленої ВПЛ-групою високого онкогенного ризику, в різні форми дисплазії або рак відбувається в середньому протягом 5-30 років і вкрай рідко до 1 року. У той же час ряд авторів відзначає, що 90 % ВПЛ-інфекцій минають самостійно протягом 2 років [7].

Після перенесеної EBV-інфекції у частини перхворілих можлива реактивація вірусу, в результаті якої через роки і навіть десятиліття можуть розвинутися EBV-асоційовані проліферативні захворювання (хвороба Ходжкіна, лімфома Беркіта) [9, 11].

Таким чином, невідомо, чи є токсоплазмозна інвазія у жінок з невиношуванням вагітності фактором

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

реактивації папіломавірусу, чи можлива його спонтанна елімінація або ж, навпаки, слід чекати маніфестацію інфекційного процесу в плані онконастороженості.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебували 72 жінки з невиношуванням вагітності, які мали латентну форму токсоплазмозу в асоціації з папіломавірусною та EBV-інфекцією. Середній вік спостережуваних осіб склав $(23,4 \pm 4,5)$ року. Контакти з тваринами відзначали 72 % жінок, споживання термічно необробленої їжі – 90 %. 10 % не вказували жодних можливих джерел інфікування.

З даних акушерсько-гінекологічного анамнезу матері: мимовільний аборт в колишніх вагітностях стався у 42 жінок (58,3 %), звичне невиношування – у 30 (41,7 %).

Кінцевий діагноз «Латентна форма токсоплазмозу» встановлювали на підставі даних епідеміологічного анамнезу, відсутності клінічних симптомів, об'єктивного огляду, загальноклінічних досліджень, спеціальних інструментальних методів (ультразвукове обстеження), кольпоскопія і розгорненої діагностики токсоплазмозу за стандартами ВООЗ (виявлення в крові антитіл класів А, М, G до *T. gondii* методом ІФА, визначення індексу авідності антитіл класу G, ПЛР-діагностики біологічних рідин).

Кінцевий діагноз «Вірусна інфекція, обумовлена вірусом Епштейна-Барр» встановлювали відповідно до МКХ-2010 на підставі даних епідеміологічного анамнезу, наявності або відсутності клінічних симптомів, об'єктивного огляду, загальноклінічних досліджень, спец-

іальних інструментальних методів (ультразвукове обстеження) і розгорненої діагностики крові (методом ІФА anti-EBV до раннього капсидного антигену EBV, anti-IgM, anti-IgG EBV, ПЛР-діагностики слини, крові (EBV), урогенітальний зішкребок (ПЛР-діагностика різних типів папіломавірусної інфекції). Всі жінки були оглянуті акушером-гінекологом. Проведено цитологічне обстеження, кольпоскопію.

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

Мета дослідження – вивчити особливості перебігу латентного токсоплазмозу, що асоціюється з папіломавірусною та EBV-інфекцією.

Результати досліджень та їх обговорення

Токсоплазмозна інвазія в усіх жінок перебігала без будь-яких клінічних проявів.

Із 72 жінок з невиношуванням вагітності латентний токсоплазмоз поєднувався з EBV-інфекцією у 56 (77,8 %) і безсимптомною папіломавірусною інфекцією у 22 (30,6 %). Клінічні ознаки маніфестації EBV-інфекції не встановлені в жодному випадку.

Anti-toxo-IgA в цій групі були виявлені тільки у 2 жінок. У таблиці 1 наведені дані рівня anti-toxo IgM, anti-toxo IgG та їх індекс авідності. Чітко помітна тенденція до високого антититогенезу anti-toxo IgG – $(455,0 \pm 109,7)$ проти $(25,0 \pm 16,0)$ МО/мл у контрольній групі ($p < 0,05$). Низька авідність anti-toxo IgG була виявлена тільки у 10 жінок (13,9 %).

Таблиця 1

Дані ІФА-діагностики токсоплазмозу у жінок з невиношуванням з асоційованою папіломавірусною та EBV-інфекцією

Показник	Кількість пацієнтів		Рівень антитіл ($M \pm m$)	
	абс. число	%	у контролі (норма)	в обстежених вагітних
Anti-toxo IgA, од. опт. щільності	2	0,7	$0,42 \pm 0,03$	$1,17 - 1,19$
Anti-toxo IgM, од. опт. щільності	5	1,7	$0,26 \pm 0,05$	$0,73 \pm 0,37^*$
Anti-toxo IgG, МО/мл	300	100,0	$25,00 \pm 16,03$	$455,00 \pm 109,70^*$
Індекс авідності anti-toxo IgG, %	251	83,7	$39,56 \pm 0,38$	$64,70 \pm 5,97^*$

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

Anti-EBV IgM до раннього капсидного антигену у крові не були виявлені в жодної жінки. Рівень нуклеарного anti-EBV IgG у жінок без маніфестації інфекційного моноклеозу зростав в середньому в 6 разів – $(1,92 \pm 0,44)$ проти $(0,32 \pm 0,07)$ МО/мл у контрольній групі. Різниця середніх статистично достовірна ($p < 0,05$). Стійкої сероконверсії anti-EBV IgG при повторному дослідженні крові через 14 днів не відмічено.

EBV був виявлений у слині 32 жінок (кількість вірусу коливалася від 1 до 9 Іг/мл). Аналітична чутливість тест-системи для кількісного визначення EBV в матеріалі становить 5 копій ДНК вірусу в 1 мл (табл. 2).

Практично в усіх пацієнток з латентною токсоплазмозною і EBV-інфекцією були виявлені при кількісній ПЛР різні групи папіломавірусів. Найчастіше у таких пацієнток поєднувалися підтипи А9 (16,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

31, 33, 35, 52, 58 типів) і віруси групи А7 (18, 39, 45, 59 типів). У крові 10 з них була виявлена низька авідність антитіл класу IgG до *T. gondii*. У всіх 22 жінок

був виявлений EBV у слині в кількості від 1 до 6 Іg в 1 мл (табл. 3).

Таблиця 2

Кількість пацієнтів, у яких виявлений генетичний матеріал досліджуваних збудників (ПЛР якісна, n=72)

ДНК збудника	Біологічне середовище					
	кров		слина		урогенітальний зішкребок	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
EBV	4*	5,6	32*	44,4	-	-
ВПЛ	-	-	-	-	22*	30,6

Примітка (тут і в табл. 3). * – поєднання збудників.

Таблиця 3

Кількість пацієнтів з асоційованою токсоплазмозною і EBV-інфекцією (n=72), в яких виявлені різні типи ВПЛ (ПЛР кількісна, n=22)

Генотип ВПЛ	Рівень ВПЛ (Іg/мл)									
	1-1,99		2-2,99		3-3,99		4-4,99		5-6	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Група А9 (16, 31, 33, 35, 52, 56, 58, 59 типів)	0	0,0	3*	4,2	10*	13,9	0	0,0	7*	9,7
Група А7 (18, 39, 45, 59 типів)	10*	13,9	3*	4,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Група А5, А6 (51, 56 типів)	1*	1,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

При цьому кількість вірусів групи А7 (18, 39, 45, 59 типів) і А5, А6 (51, 56 типів) порівняно з папіломавірусами групи А9 (16, 31, 33, 35, 52, 56, 58, 59 типів) зростала – від 1 до 3 Іg ВПЛ/мл.

Рівень ВПЛ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типів) генотипу R-t у 63,6 % обстежуваних жінок з латентним токсоплазмозом, що асоціюється з EBV-і папіломавірусною інфекцією, коливався від 1000 до понад 3000 копій (табл. 4). Знаходження зазначеного генотипу свідчило про онкогенний ризик папіломавірусної інфекції середнього і високого ступеня.

Як видно з представлених в таблиці 5 даних, у 7 пацієнток встановлене клінічно значуще вірусне навантаження – від 3 Іg до 4,99 Іg ВПЛ/мл. Високозна-

чуще вірусне навантаження – у 15 з 22 (68,1 %) – понад 5 Іg (ВПЛ/мл) (табл. 5). З них тільки у 2 були виявлені антитіла класу А до *T. gondii* (0,575 і 0,612 МО/мл). Ще у 2 діагностований хронічний гепатит С з невисоким вірусним навантаженням (генотип 1b).

Протягом року при огляді акушер-гінекологом і проведенні кольпоскопії цервікальної дисплазії виявлено не було. Природно, такий термін не є достатнім для прогнозування акушерсько-гінекологічного анамнезу. Протягом року спонтанна регресія папіломавірусної інфекції відмічена тільки у 2 жінок. При цьому персистенцію EBV в слині відзначали впродовж всього терміну спостереження.

Таблиця 4

Кількість пацієнтів, у яких виявлений генетичний матеріал ВПЛ генотипу R-t (аналітична чутливість тест-системи для диференціації ВПЛ – 1000 копій/мл)

Тип ВПЛ	Кількість копій ДНК в 1 мл крові					
	1000-1900		2000-2900		понад 3000	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	5	22,7	14	63,6	3	13,6

Кількість пацієнтів, у яких виявлений ВПЛ (аналітична чутливість тест-системи для кількісного визначення ВПЛ – $1\text{-}5 \times 10^3$ копій/мл)

Сумарне вірусне навантаження (lg ВПЛ/мл)									
3-3,99		4-4,99		5-5,99		6-6,99		7-8	
абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
4	18,2	3	13,6	12	54,5	0	0,0	3	13,6

Висновки

1. При латентному токсоплазмозі в асоціації з EBV-і латентною папіломавірусною інфекцією при невиношуванні вагітності немає клінічної симптоматики інфекційного процесу при позитивних результатах ПЛР на генетичний матеріал ВПЛ та EBV.

2. Латентна папіломавірусна інфекція, що асоціюється з EBV-і токсоплазмозною інфекцією, частіше супроводжується високим вмістом папіломавірусу типу 16, 31, 35, 52, 56, 58, 59 в урогенітальному зішкребку на тлі низької авідності IgG до *T. gondii* і високим вмістом EBV у слині.

3. Протягом року спонтанна регресія папіломавірусу при змішаній токсоплазмозній і EBV-інфекції відзначена тільки у 2 із 72 обстежених жінок.

4. З метою адекватного онкопрогнозу і виключення маніфестації інфекції потрібне багаторічне проспективне спостереження за такими жінками.

5. Для визначення точної причини невиношування вагітності у жінок з латентним токсоплазмозом, що асоціюється з EBV-і папіломавірусною інфекцією, необхідна ПЛР-діагностика тканин загиблого плоду.

Література

1. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / [Ю.В. Лобзин, В.В. Васильев, Н.В. Скрипченко и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – № 2. – С. 14-24.
2. Дубровина С.О. Некоторые патогенетические аспекты невынашивания беременности инфекционного генеза / С.О. Дубровина, А.М. Маклюк, В.А. Линде // Вестник НГУ. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 57.
3. Корюкина И.П. Синдром внезапной смерти в структуре младенческой смертности Пермского Края / И.П. Корюкина, Л.В. Софронова, Л.П. Санакоева // Пермский мед. журн. – 2011. – Т. XXVIII, № 6. – С. 137-141.
4. 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.
5. First Colombian multicentric newborn screening for congenital toxoplasmosis / [J.E. Gomez-Marin, A. de-la-Torre, E. Angel-Muller et al.] // Plos. Negl. Trop. Dis. – 2011. – N 5. – P. 1195.
6. Murtha A.P. Material serum cytokines in preterm premature

rupture of membranes / A.P. Murtha, T. Sinclair, E.R. Hauser // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2007. – N 109. – P. 121-127.

7. Кинзикева Э.Р. Папилломавирусная инфекция. История открытия, эпидемиология, факторы риска / Э.Р. Кинзикева, Д. Болис, К.А. Ливерани // Медицинский вестник Башкарстана. – 2009. – Т. 4, № 5. – С. 56-60.

8. Инфекционная перинатальная патология: разработка стратегии диагностики и клинико-лабораторного мониторинга / [Т.И. Долгих, С.В. Баринев, Е.Г. Проданчук и др.] // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2011. – № 1. – С. 17-20.

9. 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.

10. Долгополова И.А. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика и лечение / И.А. Долгополова // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 1. – С. 56-61.

11. 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.

FEATURES OF PAPILLOMAVIRAL INFECTION AT UNMATURING OF PREGNANCY FOR WOMEN WITH LATENT TOXOPLASMOSIS IN ASSOCIATION WITH EBV-INFECTION

I.V. Lipkovska, V.S. Kopcha

SUMMARY. By the inspection of 72 women with unmaturing pregnancies which had latent form of toxoplasmosis in association with papillomaviral and EBV-infection set absence of clinical symptomatology of infectious process at the positive results of PCR on genetic material of papillomavirus and EBV. Latent papillomaviral infection which is associated with EBV- and toxoplasmosis infection is more frequent accompanied high maintenance of type 16, 31, 35, 52, 56, 58, 59 papillomavirus on background low avidity of IgG to *T. gondii* and by high maintenance of EBV in saliva. Only in 2 from 72 such women spontaneous regression of papillomavirus came for a year. With the purpose of adequate oncoprognosis and the exception of infection manifestation is

needed long-term prospective looking after such women.

For determination of exact reason of pregnancy unmaturing for women with latent toxoplasmosis, that is associated with EBV- and papillomaviral infection, PCR-diagnostic of the lost fetus tissue is needed.

Key words: *unmaturing of pregnancy, latent form of toxoplasmosis, papillomaviral infection, Epstein-Barr viral infection.*

Отримано 12.02.2014 р.

© Васильєва Н.А., 2014
УДК 616.993.192.1-06:618.396

Н.А. Васильєва

СПЕЦИФІЧНИЙ ІМУНІТЕТ У ЖІНОК, ЯКІ ВТРАТИЛИ ДІТЕЙ ВІД ВРОДЖЕНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Проаналізовано стан імунітету щодо токсоплазмозу у жінок, які втратили дітей від вродженого токсоплазмозу. Майже 40 % жінок залишились серонегативними. Спостерігались повторні випадки конгенітального токсоплазмозу в одній родині.

Ключові слова: *вагітність, токсоплазмоз, реінфекція, імунітет.*

Актуальність проблеми токсоплазмозу на сьогодні не викликає сумнівів. З одного боку, він становить реальну загрозу для виникнення серйозної акушерської і педіатричної патології при анте- і перинатальному інфікуванні плода. З другого боку, до 30 % жінок дітородного віку у Франції, біля 50 % – в Єгипті, 48-50 % наприкінці 1970-х і до 35 % останнім часом – в Австрії мають антитіла до токсоплазм [1-3].

Перебіг і наслідки вагітності залежать від того, чи має токсоплазмоз латентний перебіг, чи перебуває в активній стадії – зневага до клінічних проявів хвороби та імунологічних ознак активності, відмова від лікування збільшують ризик виникнення патології вагітності та розвитку плода, а гіпердіагностика веде до невиправданого лікування, що також може несприятливо відобразитися на розвитку плода [4-6].

Токсоплазмоз є небезпечним для плода тільки при свіжому зараженні матері під час вагітності [4]. Прийнято вважати, що в однієї жінки дитина з вродженим токсоплазмозом може народитися лише раз у житті. Наявність антитіл до 8-12 тиж. вагітності та тривалий

перебіг хронічного токсоплазмозу роблять вроджений токсоплазмоз дитини малоімовірним. Багаторазові викидні не можуть бути спричинені токсоплазмозом і навіть виключають таку ймовірність. При хронічному токсоплазмозі навіть загострення патологічного процесу у вагітних не загрожує плоду проникненням токсоплазм через плаценту [7]. Проте в літературі описано рідкісний випадок конгенітального токсоплазмозу від імунокомпетентної матері з хронічною інфекцією, в якій мала місце реактивація очних проявів під час вагітності [8].

Неімунних жінок слід включати у групу підвищеного ризику у зв'язку з можливим зараженням під час вагітності; частота народження дітей з токсоплазмозною інфекцією неімунними жінками складає 1,5 на 1 000 пологів (з коливаннями у різних країнах від 0,72 до 8) [4].

Мета роботи – проаналізувати стан імунітету щодо токсоплазмозу в жінок, які втратили дітей від вродженого токсоплазмозу.

Пацієнти і методи

Проаналізовані матеріали обласного токсоплазмозного центру та дані дитячого патологоанатомічного бюро Тернопільської області за останні 25 років.

Діагноз TORCH-інфекцій у жінок встановлювали на підставі даних серологічного обстеження (реакція зв'язування комплементу, ІФА з визначенням специфічних антитіл класів IgM, IgG), у померлих дітей – за харак-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

терними гістологічними даними, виявлення токсоплазм і/або їх псевдоцист у внутрішніх органах плода.

Статистичну обробку матеріалу проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

Щорічно в обласний токсоплазмозний центр звертались від 175 до 320 жінок, яких обстежено на TORCH-інфекції (у тому числі токсоплазмоз) у зв'язку з виявленою патологією вагітності або обтяженим акушерським анамнезом (з метою планування наступної вагітності). Обстеження проводилось планово усім вагітним, але у різні терміни вагітності, що в деяких випадках може утруднити інтерпретацію отриманих позитивних результатів (свіже зараження під час вагітності? реактивація хронічного токсоплазмозу? імунологічна пам'ять?).

Серед них серопозитивними щодо токсоплазмозу виявилось 63,3 %, у різні роки від 55,7 до 66,3 % усіх обстежених, що дещо більше за вище наведені дані літератури. В усіх серопозитивних визначались IgG, у 9,3 % – до того ж IgM, що в більшості з останніх дозволило діагностувати свіже зараження токсоплазмами і спонукало до призначення відповідного курсу лікування. Крім того, у 6,9 % випадків виявлено низьку авідність IgG до *Toxoplasma gondii*, що підтверджувало свіже інфікування під час вагітності. Характерних клінічних проявів токсоплазмозу в жодної вагітної не було, проте за клінічні критерії активного процесу («маску») вважали прояви ГРЗ, загострення будь-якого хронічного захворювання, патологічні зміни, виявлені під час ультразвукового дослідження (з боку плаценти, навколоплодових вод, саме плоду).

За даними гістологічного дослідження зареєстрованих випадків ante-, intra- і постнатальної загибелі дітей у цілому по Тернопільській області (завідувач дитячим патанатомічним бюро М.М. Орел), у 3/4 обстежених встановлено одночасний вплив двох і навіть трьох збудників групи TORCH-інфекцій у різних комбінаціях, у вигляді основного, фонового або супутнього захворювання. Серед них за 2010-2011 рр. токсоплазмоз було виявлено у 40 випадках (30,53 % усіх перинатальних втрат) [9], у 2002-2005 рр. серед причин мертвородження – у 36,7 %, у дітей, які народилися живими і померли в ранньому неонатальному періоді (у перші 6 діб життя), – у 22,7 % випадків [10].

Ми проаналізували стан імунітету щодо токсоплазмозу в жінок, які втратили дітей від вродженого токсоплазмозу, – враховували лише гістологічно підтверджені випадки. Таких за ці роки виявилось

100 жінок віком від 17 до 37 років (у середньому $24,85 \pm 0,48$). Вагітність при народженні дитини з токсоплазмозом була першою у 58 жінок, другою – у 33, третьою і більше (до сьомої) – у 13. 2 вагітності – двійні. У 21 випадку вагітність була перервана за медичними показаннями – у зв'язку з виявленням при плановому УЗД (переважно в 20-22 тижні вагітності – в 18, у 3 – в 24-27 тижнів) вроджених вад розвитку (ВВР) плода. У 46 випадках пологи були передчасними, у 32 – терміновими, в 5 – вагітність перенесена. 31 дитина народилась живою (16 доношені та 15 недоношені), але померли у перші 6 днів життя (18), протягом першого місяця (8) або до 6 місяців життя (5), але у всіх випадках гістологічно встановлено наявність токсоплазм у внутрішніх органах.

Після народження дітей з вродженим токсоплазмозом у 60 (60 %) матерів через 2 міс. і пізніше (як правило, при обстеженні під час планування або настання наступної вагітності) визначались антитіла IgG до *Toxoplasma gondii*. У 6 випадках специфічні антитіла виявлено навіть під час вагітності – у 4 тиж., 10 тиж., 15-16 тиж., 27-28 тиж. (2) і наступного дня після пологів.

37 (37 %) жінок, незважаючи на народження дітей з токсоплазмозом, залишились серонегативними. Більше того, у 4 жінок зареєстровано двічі токсоплазмоз у дітей (в усіх випадках інфекція гістологічно підтверджена у плода за відсутності у матері її слідів – серонегативність під час обох вагітностей).

Так, пацієнтка Ю., 22 р., I вагітність (2010 р.) закінчилась передчасними пологами в 29-30 тижнів; дитина померла через 3 дні 22 год; патологоанатомічний діагноз основний – внутрішньоутробна інфекція: герпесвірусна, токсоплазмоз, бактерійна: двобічна субтотальна пневмонія інфекційно-ателектатичного генезу, енцефаліт, вогнищевий паренхіматозно-інтерстиційний міокардит, продуктивний гепатит, формування гранульом у наднирниках, стінці кишечника, наявність клітин з гіперхромними внутрішньоядерними включеннями та токсоплазми у внутрішніх органах, гіперплазія фолікулів селезінки.

II вагітність (2011 р.) перервана в 20 тижнів за медичними показаннями у зв'язку з ВВР; патологоанатомічно – неімунна водянка плода (гідроторакс, анасарка), гілоплазія легень, фонові патології – внутрішньоутробна інфекція: герпесвірусна, токсоплазмоз, бактерійна.

При обстеженні через 2 роки, під час III вагітності – серонегативна щодо токсоплазмозу.

В інших 3 жінок імунний статус після народження дітей з токсоплазмозом з'ясувати не вдалось; обсте-

ження проводитиметься при нагоді, якщо буде повторне звертання.

Пояснення серонегативності жінок після народження дитини з вродженим токсоплазмозом можуть бути різним. Припускаємо, що під час вагітності внаслідок свіжого інфікування матері токсоплазми через плаценту проникли до плода, що призвело до розвитку у нього токсоплазмозу. Імунна система матері при цьому на збудника не відреагувала; не відбулось захворювання, не залишилось імунної пам'яті.

Інше пояснення пропонують французькі автори, які описали випадок дисемінованого конгенітального токсоплазмозу у новонародженого від імунізованої проти токсоплазмозу матері, що реінфікувалась під час вагітності при вживанні імпортованого сирого конячого м'яса. Вони вважають, що реінфекція була спричинена іншим, високо вірулентним штамом *Toxoplasma*, який, до речі, вдалось ізолювати з периферичної крові новонародженого, – атиповий генотип, дуже незвичний в Європі, але описаний у Південній Америці. Перевірка цієї гіпотези в експерименті на мишах підтвердила, що набутий імунітет проти європейських штамів токсоплазм не може захистити від реінфекції атиповими штамми, отриманими під час подорожі за межі Європи або при вживанні імпортованого м'яса [11].

Враховуючи нестерильність імунітету при токсоплазмозі, в ситуації серонегативності існує реальна загроза свіжого зараження матері під час наступної вагітності і народження дитини з вродженим токсоплазмозом, що диктує необхідність профілактики, а за наявності показань – відповідної терапії.

Ми вважаємо абсолютно необхідним скринінг TORCH-інфекцій, зокрема токсоплазмозу, для жінок, що мають обтяжений акушерський анамнез, для профілактики вад розвитку і перинатальних ускладнень.

Планування наступної вагітності може бути рекомендоване тільки після проведеного специфічного лікування і досягнення стійкої ремісії.

При первинному обстеженні і виявленні IgG до токсоплазм у II і навіть III триместрах для вирішення питання про давність інфікування потрібно ретельно зібрати епіданамнез щодо контакту з кішками та куштування сирого м'яса і чи не було можливості зараження саме під час вагітності. За наявності такого інциденту або при високих титрах антитіл показане повторне обстеження, у тому числі з визначенням авідності антитіл. Суттєва динаміка – як позитивна, так і негативна, а також низька авідність IgG – повинні розцінюватися як ознака недавнього інфікування. Серонегативні вагітні підлягають імунологічному обстеженню в динаміці, 1 раз в триместр.

Висновки

1. Після народження дітей з вродженим токсоплазмозом майже 40 % жінок залишаються серонегативними.

2. Спостерігаються повторні випадки конгенітального токсоплазмозу в одній родині.

3. Обстеження на токсоплазмоз вагітним потрібно проводити якомога раніше – в I триместрі або, за наявності обтяженого акушерського анамнезу, напередодні вагітності, що планується.

4. Медикаментозна терапія показана лише за наявності ознак свіжого інфікування чи реактивації процесу (клінічних, імунологічних).

Література

1. Toxoplasmosis among pregnant women in France: risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003 / F. Berger, V. Goulet, Y. Le Strat, J.C. Desenclos // Rev. Epidemiol. Sante Publique. – 2009. – Vol. 57, N 4. – P. 241-248.
2. El-Gozamy B.R. Toxoplasmosis among pregnant women in Qalyobia Governorate, Egypt / B.R. El-Gozamy, S.A. Mohamed, H.A. Mansour // J. Egypt. Soc. Parasitol. – 2009. – Vol. 39, N 2. – P. 389-401.
3. Edelhofer R. Infection with *Toxoplasma gondii* during pregnancy: seroepidemiological studies in Austria / R. Edelhofer, H. Prossinger // Zoonoses Public Health. – 2010. – Vol. 57, N 1. – P. 18-26.
4. Казанцев А.П. Токсоплазмоз / А.П. Казанцев. – Л.: Медицина, 1985. – 168 с.
5. Марков І.С. Лікування і профілактика токсоплазмозу препаратом Токсобін – специфічним імуноглобуліном людини проти токсоплазми / І.С. Марков // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6.05.2004 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 268-272.
6. Тітов М.Б. Деякі проблеми токсоплазмозу / М.Б. Тітов, Б.І. Малиновський // Там само. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 288-291.
7. Діагностика і профілактика токсоплазмозу у вагітних і дітей: Методичні рекомендації / [Е.О. Агасієва, Б.М. Венцовський, Н.М. Ковальова та ін.] // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 1. – С. 48-51.
8. Congenital toxoplasmosis from a chronically infected woman with reactivation of retinochoroiditis during pregnancy – an underestimated event? / [G.M. Andrade, D.V. Vasconcelos-Santos, E.V. Carellos et al.] // J. Pediatr. (Rio J.). – 2010. – Vol. 86, N 1. – P. 85-88.
9. Васильєва Н.А. Вплив TORCH-інфекцій на перебіг вагітності, передчасних, своєчасних пологів та перинатальну смертність плодів та дітей / Н.А. Васильєва, С.М. Геряк, М.М. Жилієв // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2012. – № 2. – С. 60-62.
10. Васильєва Н.А. TORCH-інфекції і вагітність / Н.А. Васильєва // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 2 (60). – С. 5-12.
11. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review / [A. Elbez-Rubinstein, D. Ajzenberg, M.L. Darde et al.] // J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 199, N 2. – P. 280-285.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

SPECIFIC IMMUNITY IN WOMEN WHO HAVE LOST CHILDREN FROM CONGENITAL TOXOPLASMOSIS

N.A. Vasylieva

SUMMARY. Was stated the state of immunity in women who have lost children of congenital

toxoplasmosis. Almost of 40 % of women were seronegative. There have been repeated congenital toxoplasmosis cases in the same family.

Key words: pregnancy, toxoplasmosis reinfection, immunity.

Отримано 26.04.2014 р.

© Трихліб В.І., 2014
УДК 616.936

В.І. Трихліб

СЕЗОННА АКТИВНІСТЬ КОМАРІВ АНОФЕЛЕС ТА ЇХ ВПЛИВ НА РІВЕНЬ ЗАХВОРЮВАНOSTІ МАЛЯРІЄЮ

Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ»

Висвітлено залежність захворюваності на малярію від сезону (пори року). Наведений огляд літератури та дані аналізу медичної документації військово-вслужбовців-миротворців.

Ключові слова: захворюваність, малярія, військовослужбовці-миротворці.

Зараз малярія широко розповсюджена в країнах з тропічним та субтропічним кліматом. Одночасно щороку реєструються завісні випадки малярії в не-ендемичних країнах, європейських та Україні, де малярія в минулому столітті була вже ліквідована. В останні роки, у зв'язку з покращенням транспортного зв'язку між різними країнами, в тому числі ендемічними, значно збільшився потік людей в ендемічні щодо малярії країни. Часто буває, коли люди в зимові місяці направляються мандрувати в спекотні країни і після перебування в них, після повернення вони захворюють на малярію. У той же час, за наявності відповідних переносників та появи хворих на малярію в європейських країнах, існує вірогідність виникнення вторинних випадків захворювань на малярію, а також і місцевої, як це було у Підмосков'ї, Вірменії, Азербайджані, Таджикистані.

Також в останнє десятиріччя Україна бере активну участь у миротворчій діяльності, українські миротворці протягом даного строку постійно знаходяться в ендемічних по малярії країнах і серед них є значна кількість інфікованих. При цьому спостерігається ко-

ливання рівня захворюваності під час різних ротацій та після перебування в різних країнах.

Відомо, що в залежності від пори року, сухого сезону або дощового періодів існує різний ризик інфікування малярією.

Тому метою дослідження було встановити ризик інфікування на малярію залежно від сезону перебування та переносника хвороби.

Матеріали і методи

У дослідженні були оброблені дані літератури та медична документація миротворців за останні 10 років.

Результати досліджень та їх обговорення

Розповсюдження малярії, можливість та рівень інфікованості на неї визначаються тривалістю сезону передачі малярії та іншими причинами. Температура та тривалість сезону передачі важливі для можливості розвитку плазмодіїв і переносників збудників малярії.

В організмі комарів роду *Anopheles* відбувається розвиток збудника малярії за температури не нижче ніж 16 °С, при більш високій температурі даний процес відбувається швидше. У той же час, *P. falciparum* при температурі нижче 20 °С (68 °F) не може закінчити цикл розвитку в комарах роду Анофелес і таким чином не може бути переданий далі, але збудник тривалішої малярії *P. vivax* більш толерантний до рівня температури і тому може бути більш розповсюджений в районах з меншою температурою [1]. В умовах

спекотного клімату у самок комарів швидше відбувається перетравлювання крові, що веде до більш частого харчування на людині, що, в свою чергу, обумовлює інтенсивність зараження переносника. Напившись крові, самки скупчуються в темних кутках приміщення, де залишаються до перетравлення крові та дозрівання яєць (без кровосмокання яйця у самки не розвиваються). Після дозрівання яєць самки відлітають до водойому, де відкладають яйця (до 150-200 штук). Після відкладання яєць самка знов стає агресивною і повертається до житла людини. Голодна самка може знаходити великі скупчення тварин і людей на відстані до 2-3 км. Насмоктавшись знов крові, самка втрачає інтерес до їжі до дозрівання та відкладання наступної порції яєць. Після кожної кладки значна кількість комарів гине. Самка живе в середньому 30-40 діб. Цикл розвитку від яйця до окриленого комара становить від 14,5 до 30,5 діб залежно від температури оточуючого середовища. Тривалість періоду нападу комарів у природі залежить від кліматичних умов місцевості [1].

При кількості діб в році з температурою повітря вище 15 °C менше 30 розповсюдження малярії неможливе, за наявності таких діб від 30 до 90 – можливість оцінюється як низька, а якщо їх більш ніж 150, то можливість розповсюдження дуже висока (за наявності комарів-переносників та джерела хвороби).

Тому регіони розповсюдження малярії в основному локалізуються біля тропіків та субтропіків. У країнах Європи, США на даний час після проведення протималярійних заходів реєструються тільки завізні випадки, але в той же час в них існують переносники – комарі анофелес, котрі спроможні передати малярію за умови наявності відповідної температури навколишнього середовища та хворої людини з гамеатоцитами.

З урахуванням значної міграції європейців в ендемічні країни, рівень їх інфікування залежить від багатьох факторів, серед яких розглянемо питання залежності його від сезону (пори) року та різновиду комарів.

У світі на даний час проходять різноманітні форуми стосовно потепління клімату, що у свою чергу має вплив на поширення ареалу розповсюдження комарів анофелес та малярії. Прикладом цього є дані досліджень про збільшення передачі малярії навіть і в гірських районах [2]. При цьому ризик захворювання може значно змінюватись і в межах однієї країни, регіону та місця. Залежно від виду наявного переносника в даному регіоні різняться і ризик передачі хвороби, в тому числі і в різні сезони. Це пов'язують з можливістю зміни видового складу комарів

Anopheles в період дощів та сезон посухи [3]. Про це свідчать і дані досліджень, які були проведені в San Dulakudar, де було виявлено 2 переносники малярії *An. fluviatilis* та *An. culicifacies*. Було встановлено, що роль *An. culicifacies* як переносника збудника обмежена тільки протягом декількох місяців перед мусонном і під час останнього [4]. В той же час не знайдено різниці у видовому складі комарів на початку та наприкінці дощового сезону [5].

Температура довкілля та кількість опадів у період сезону мають вплив на кількість комарів. Так, деякими дослідниками встановлено, що комарів було більше під час вологого сезону, порівняно з сухим. При цьому це охоплювало кількість комарів як на вулиці, так і в приміщеннях. За даними [6] з посиланням на Wanji та ін., в Камеруні за кількістю *An. gambiae* в приміщеннях не було різниці між вологим та посушливими сезонами. У той же час, за даними дослідження, проведеного в Гані, комарі *An. gambiae* переважно кусали у посушливий сезон у приміщеннях. Тобто розповсюдженість та активність комарів *An. gambiae* змінювалась залежно від місць і сезону року [6]. Комарі *An. gambiae* звичайно переважають у вологих середовищах, в той же час *An. arabiensis* більше розповсюджені у посушливих областях [7].

Під час проведеного дослідження в районі озера Вікторія в західній Кенії були встановлені такі різновиди малярійних комарів: *An. gambiae* – від 18,9 до 94,1 % (в середньому 80,3 %), *An. arabiensis* (17,1 %), *An. arabiensis funestus* (2,0 %) та *An. coustani* (0,6 %) [8, 9], причому їх чисельність залежала від кількості опадів і температури. Встановлено, що *An. gambiae* звичайно переважають у вологих місцях, а *An. arabiensis* більше розповсюджені у посушливих областях [7].

Зміни у видовому складі переносників та їх кількості залежно від сезону пояснюють тим, що під час дощів температура коливається в значних межах (від 15 до 38 °C), висока вологість (часто >90 %). У свою чергу, проливні зливи призводять до того, що вода не вбирається ґрунтом і формуються потоки води, які змивають значну кількість личинок, утворюються водоймища різних розмірів, які є прекрасними місцями для розмноження комарів (особливо маленькі). У дощовий період, як правило, чудові умови для інтенсивної передачі малярії, але це може змінюватись з року в рік залежно від особливостей даного періоду року [10]. Після періоду дощів піки розповсюдження малярії звичайно відстають на 1-2 місяці.

У той же час, у зонах низької та сезонної передачі розповсюдженість паразиту дуже низька протягом літнього сезону [11].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перебування в умовах сухого сезону не є абсолютно безпечним періодом щодо ризику інфікування малярією. У даних областях спалахи захворювань на малярію можуть бути пов'язані з появою зливових дощів. Історія знає приклади впливу періодів засухи та дощів на рівень захворюваності на малярію. Так, в Ботсвані на початку 80-х років були роки посухи, яка не тільки призвела до зниження рівня захворюваності на малярію, а і до зниження колективного імунітету. Це в наступному (1988 р.), коли повернулися дощі, призвело до значного зростання рівня захворюваності на малярію та, на жаль, і до зростання смертельних наслідків [2].

Сезон дощів, котрий має тривалий термін й дозволяє утримувати воду довше на поверхні землі, сприяє розмноженню комарів та передачі малярії і в сухий сезон. Прикладом цього є Кот-д'Івуар. У даній країні це спостерігається в вологих місцях саван та в гірських лісних районах. У західних районах Кот-д'Івуару постійно реалізується інтенсивна передача збудника тропічної малярії в сухий та дощовий сезони. При вивченні різновидів переносників були встановлені такі: 51,4 % – *Anopheles*, 20,8 % – *Culex* та 2,3 % – *Aedes* (переважно *Aedes aegypti* – 41,8 %) [12]. Сухий сезон тут триває з лютого по березень, а дощовий – з квітня по червень. Також зміни в передачі малярії в країні пов'язані зі зміною кількості опадів, кількості місць виплоду комарів та зі зміною кількості інфікованих укусів. Ці результати підтверджують неоднорідність передачі малярії в сільській місцевості та сезонні коливання рівня захворюваності на заході Кот-д'Івуару. Дослідження, які були проведені в Чаді, показали, що період дощів в епідеміологічному плані був найбільш спокійним, тоді як під час сухого і найбільше під час короткого дощового періоду відбувалось збільшення паразитарного індексу.

Далі приводимо дані стосовно домінуючих переносників у різні пори року в Кот-д'Івуарі. Так, в містечку Guezon *An. funestus* був головним під час сухого і дощового сезонів, а *An. gambiae* був причиною передачі тільки під час сезону дощів, у Bangolo *An. gambiae* – також під час дощів. Дослідники висловили припущення, що *An. gambiae* вірогідно бере участь також у передачі малярії і в сухий сезон. *An. funestus* спроможні передавати малярію в сезон дощів. В Logouale *An. gambiae*, *An. funestus* та *An. nili* були виявлені під час сухого та дощового сезонів, але тільки *An. gambiae* мали суттєве значення в передачі хвороби. В Kahin *An. gambiae*, *An. funestus* та *An. nili* були задіяні в передачі малярії під час сухого та дощового сезонів. *An. gambiae* був головним переносником під час сезону дощів, а *An. nili* – в сухий

сезон. В цей час було більше 60 інфікованих укусів. Місця розмноження *An. nili* були розташовані на межі місцевих річок, тому під час сезону дощів підвищення рівня води в річці знищувало значну кількість личинок, що вірогідно і привело до зниження кількості інфікованих укусів під час дощів. В залежності від сезону змінюється і інфікованість комарів. На це вказують і проведені раніше дослідження. Було встановлено, що комарі *An. funestus* були інфіковані у всіх місцях дослідження; інфікування *An. nili* в Kahin зменшувалось в період міжсезоння, а інфікованість *An. gambiae* в різні періоди року практично не відрізнялась. Також не відмічено різниці в інфікованості *An. funestus* в різні періоди року, але в Kahin вона зменшувалась в сезон дощів. *An. gambiae* був переважним переносником збудника тропічної малярії у всіх таборах та основним – у Bangolo та Logouale. *An. funestus* був основним у Guezon і був спроможний передати тропічну малярію в Bangolo та Kahin. *An. nili* переважно брали участь в передачі малярії тільки в Kahin. Під час сухого сезону даний переносник був основним у Kahin. Кількість інфікованих укусів зменшувалась з 60,8 під час сухого сезону до 5,1 у дощовий період. Передача малярії в цілому збільшувалась протягом дощового сезону, також була дуже великою в деяких місцях під час сухого сезону, як в Kahin через наявність переносника *An. nili*. Під час періоду засухи показник інтенсивності передачі малярії був від 0 до 102,7 залежно від місця. Під час дощів кількість інфікованих укусів варіювала від 8,9 до 114,1 залежно від місця [13].

В той же час, не дивлячись на велику інтенсивність передачі малярії, тільки невелика кількість солдат захворіла. 54,5 % з них захворіло у Кот-д'Івуарі та 45,5 % після повернення у Францію. Дані пропорції аналогічні тим, що спостерігалися у французькій армії з 1998 по 2006 рр. [14].

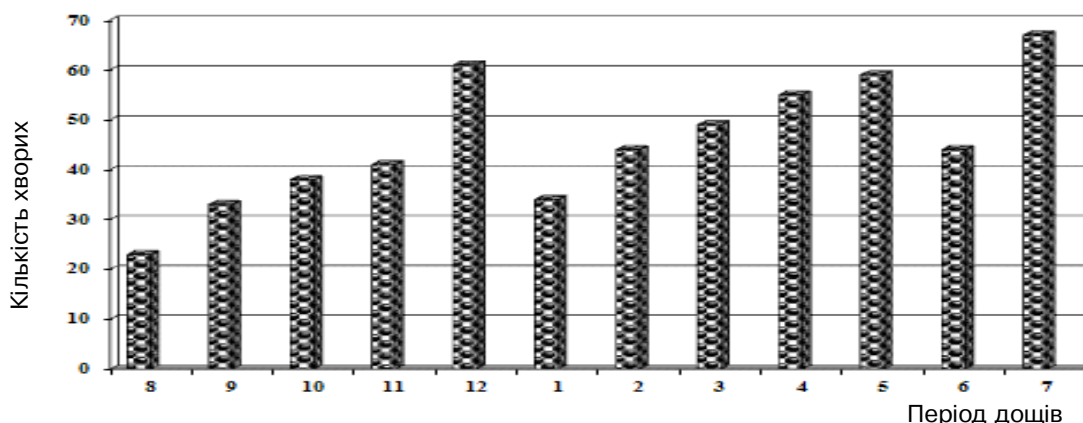
Виходячи з отриманих даних, з урахуванням домінуючих переносників, найбільший ризик передачі малярії реалізується під час малих дощів або в перехідний період, зокрема там, де є такі переносники: *An. gambiae*, *An. funestus*, *An. nili*, *An. arabiensis*, тобто в країнах – Ангола, Бурунді, Бенін, Буркіна Фасо, Ботсвана, Кот-д'Івуар, Камерун, Конго, Габон, Гвінея, Кенія, Ліберія, Мадагаскар, Малі, Мавританія, Сьєрра-Леоне, Чад, Того, Уганда, Замбія, Зімбабве – існує можливість зараження і в посушливий період року, а в інших країнах, де є переносники *An. gambiae*, *A. funestus*, *An. nili*, – і в дощовий період і навіть в приміщеннях.

За нашими даними, у миротворців, що знаходились у Сьєрра-Леоне, кількість осіб, що захворіли в

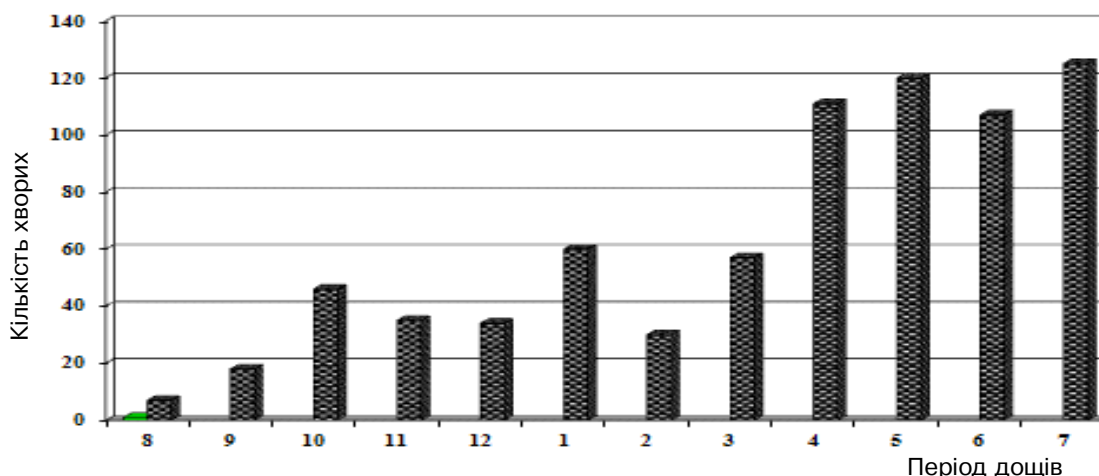
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

різні пори року, складала від 7,6 до 31,0 % від кількості особового складу, незважаючи на різні хіміопротифілактичні препарати. Найбільш висока захворюваність

спостерігалась в період дощів (з квітня по жовтень) (мал. 1, 2).



Мал. 1. Загальна кількість осіб, що захворіли під час першої ротації.



Мал. 2. Загальна кількість осіб, що захворіли на малярію під час другої ротації.

Протягом року перебування військовослужбовців у відрядженні, під час сухого періоду спостерігалось також підвищення кількості захворілих, що було пов'язане з виїздами в різні райони країни, коли доводилось перебувати у лісах, біля рисових полів, водоймищ зі стоячою водою та ін.

Висновки

1. У різні сезони року може змінюватись різновид домінуючих переносників малярії, що має вплив на місця та час підвищеного ризику інфікування.

2. Більший рівень захворюваності на малярію спостерігається під час дощів. У той же час, з урахуванням наявності деяких видів комарів, інфікування може проходити і в сухий період року і навіть у приміщеннях.

3. Більше уваги слід приділяти особам, що направляються у відрядження з перебуванням біля водоймищ зі стоячою водою, рисових полів та ін.

4. З урахуванням постійних змін у характері сезонів в ендемічних країнах, що має вплив на різновид і кількість переносників збудників малярії, слід постійно проводити їх моніторинг, щоб своєчасно корегувати профілактичні заходи та організаційні питання щодо організації лікування хворих на малярію та паразитозів.

Література

1. Шаихова А.А. Сравнительный анализ биологии и экологии *Anopheles hyrcanus* Pall., *An. maculipennis* Mg., *An. plumbeus* Steph. в условиях низменного Дагестана: дис. ... канд. мед. наук / А.А. Шаихова. – Махачкала, 2006. – 137 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Use of rainfall and sea surface temperature monitoring for malaria early warning in Botswana / M.C. Thomson, S.J. Mason, T. Phindela, S.J. Connor // J. Trop. Med. Hyg. – 2005. – Vol. 73, N 1. – P. 214-221.
3. Joshi G.P. A survey of species A and B of the *Anopheles gambiae* Giles complex in the Kisumu area of Kenya prior to insecticidal spraying with OMS-43 (fenitrothion) / G.P. Joshi, M.W. Service, G.D. Pradhan // Trop. Med. Parasitol. – 1975. – Vol. 69. – P. 91-103.
4. Annual *Plasmodium falciparum* entomological inoculation rates (EIR) across Africa: literature survey, internet access and review / S.I. Hay, D.J. Roger, J.F. Toomer, R.W. Snow // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2000. – Vol. 94. – P. 113-127.
5. Minakawa N. Influence of host and larval habitat distribution on the abundance of African malaria vectors in Western Kenya / N. Minakawa, P. Seda, G.Yan // J. Trop. Med. Hyg. – 2002. – Vol. 67, N 1. – P. 32-38.
6. Outdoor host seeking behaviour of *Anopheles gambiae* mosquitoes following initiation of malaria vector control on Bioko Island, Equatorial Guinea / [M.R. Reddy, H.J. Overgaard, S. Abaga et al.] // J. Malaria. – 2011. – Vol. 10. – P. 184.
7. Lindsay S.W. Mapping the ranges and relative abundance of the two principal African malaria vectors *Anopheles gambiae* sensu stricto and *An. arabiensis* using climate data / S.W. Lindsay, L. Parson, C.J. Thomas // Proc. R. Soc. LondB Biol. Sci. – 1998. – Vol. 265. – P. 847-854.
8. Characteristics of larval anopheline (Diptera: Culicidae) habitats in Western Kenya / J.E. Gimnig, M. Ombok, L. Kamau, W.A. Hawley // J. Med. Entomol. – 2001. – Vol. 38. – P. 282-288.
9. Seasonal density sporozoite rates and entomological inoculation rates of *Anopheles gambiae* and *Anopheles funestus* in a high-altitude sugar cane growing zone in Western Kenya / J.I. Shililu, W.A. Maier, H.M. Seitz, A.S. Orago // Trop. Med. Int. Health. – 1998. – Vol. 3. – P. 706-710.

10. High prevalence of asymptomatic plasmodium vivax and plasmodium falciparum infections in native Amazonian populations / [F.P. Alves, R.R. Durlacher, M.J. Menezes et al.] // J. Trop. Med. Hyg. – 2002. – Vol. 66, N 6. – P. 641-648.

11. Theander T.G. Unstable malaria in Sudan: the influence of the dry season. Malaria in areas of unstable and seasonal transmission. Lessons from Daraweesh / T.G. Theander // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1998. – Vol. 92. – P. 589-592.

12. The relationship between *Anopheles gambiae* density and rice cultivation in the savannah zone and forest zone of Cote d'Ivoire / [O.J. Briet, J. Dossou-Yovo, E. Akodo et al.] // Trop. Med. Int. Health. – 2003. – Vol. 8. – P. 439-448.

13. Major variations in malaria exposure of travellers in rural areas: an entomological cohort study in western Cote d'Ivoire / [E. Orlandi-Pradines, C. Rogier, B. Koffi et al.] // J. Malaria. – 2009. – Vol. 8. – P. 171.

14. Malaria in French soldiers in the Ivory Coast from 1998 to 2006 / [R. Migliani, L. Ollivier, O. Romand et al.] // Bull. Epidemiol. Hebd. – 2008. – Vol. 23-24. – P. 209-212.

SEASONAL ACTIVITY OF MOSQUITOES ANOPHELES AND THEIR INFLUENCE ON MALARIA MORBIDITY

V.I. Trykhlil

SUMMARY. In the article data about a dependence on malaria morbidity from the season (to time) of year are cited. A literature review and information of analysis of medical document of peacekeepers is brought.

Key words: morbidity, malaria, peacekeepers.

Отримано 24.01.2013 р.

© Бурова Є.Д., Бурова Л.М., 2014
УДК 602.3:579.842.1/2:615.33:616-093/-098

Є.Д. Бурова, Л.М. Бурова

ЧУТЛИВІСТЬ КОЛІЦИНОГЕННИХ ШТАМІВ *ESCHERICHIA COLI* ДО ЛІКУВАЛЬНИХ БАКТЕРІОФАГІВ І ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Представлено результати дослідження чутливості коліциногенних штамів *E. coli*, ізольованих із товстої кишки пацієнтів на дисбіоз, до біологічних препаратів: лікувальних бактеріофагів (інтесті-бактеріофагу, секстафагу), пробіотичних препаратів «Колібактерин»,

«Біоспорин-Біофарма». Виявлено «універсальний» індикаторний штам до коліциногенної дії клінічних ізолятів кишкової палички. Показано високу активність лікувальних бактеріофагів, ефективність використання пробіотичних препаратів і доцільність, в деяких

випадках, використання біологічних препаратів, виготовлених із власних штамів кишкової палички, виділених від хворих на дисбіоз, з метою корекції біоценозу кишечника.

Ключові слова: дисбіоз, *Escherichia coli*, коліциногенність, бактеріофаги, пробіотики.

Мікробіоценоз кишечника є динамічною екологічною системою, яка сприяє створенню однорідних умов для нормальної життєдіяльності автофлори і регулюванню численних функцій макроорганізму. Недолік чи надлишок того або іншого субстрату (метаболіту) є сигналом для посилення росту чи пригнічення відповідної ланки екосистеми. У процесі еволюції відбулася спеціалізація функцій постійних представників нормальної мікрофлори. Загалом існує складна багаторівнева система регуляції симбіотичних взаємин між мікробними популяціями і клітинами макроорганізму [1]. Доведено, що у спільнотах мікроорганізмів існує інформаційний обмін, що отримав назву *quorum senses* («почуття кворуму»), коли залежно від концентрації речовин мікробного походження (феромонів, бактеріоцинів або просто мікробних метаболітів) мікроорганізми отримують інформацію про мікробне оточення, чисельність мікроорганізмів і концентрації поживних речовин, що в підсумку визначає функціональну активність як окремих мікробних штамів, так і загалом мікробіоценозу як єдиної системи [2].

Кишкова паличка з повноцінними ферментативними властивостями є основним представником факультативно-анаеробної флори товстої кишки. Регуляторами росту бактерій в кишечнику є різні екзоензими і бактеріоцини. Коліцини є одним з кілерних факторів, які бактерія може використовувати для пригнічення конкурентних видів мікробів, відбувається конкуренція з умовно-патогенними бактеріями за джерело живлення [3]. Крім того, бактеріоцини вкрай важливі для формування нормальної мікрофлори [4] і є одним з найбільш важливих властивостей індигенних кишкових паличок, які обумовлюють швидку інвазію [5]. Також коліцини можуть виконувати подвійну роль і діяти як антибіотики щодо ентеробактерій-опортуністів і як пробіотики – сприяючи колонізації слизової оболонки кишечника нормальними симбіонтами [6].

При дисбіозі товстої кишки значно порушується баланс між облигатною, факультативною і транзитornoю мікрофлорою біотопу. Це супроводжується зниженням фізіологічної активності нормальної мікрофлори, що виражається у появі різноманітних дисфункцій кишечника. Із формуванням дисбіозу

насамперед зменшується концентрація у біотопі облигатних представників анаеробної цукролітичної флори (біфідобактерій, лактобацил тощо), і на цьому фоні спостерігається зростання рівня популяцій умовно-патогенних мікроорганізмів (ешерихій, ентерококів, клостридій та ін.) [2].

Сучасні методи корекції порушень у мікробній екосистемі людини базуються на використанні широкого спектру біологічних препаратів. Найбільш зважений підхід до терапії дисбіозів представлений В.Ф. Приворотським та співавт. (2005). Перший етап – ентеросорбція. Другий етап – мікробна деконтамінація (ерадикація): застосування антибіотиків та бактеріофагів. Третій етап – імплантація нормальної мікрофлори в кишечник, відновлення функціональної активності, з використанням пробіотиків [2]. Бактеріофаги – це віруси мікроорганізмів, які мають високу специфічність до відповідних умовно-патогенних мікроорганізмів. Вони діють вибірково на окремі види бактерій, не ушкоджуючи нормальну мікрофлору. Сьогодні встановлено, що віруси бактерій є важливою стабілізуючою ланкою еубіозу. Антибактерійний ефект препаратів бактеріофагів обумовлений внесенням геному фагу в бактерійну клітину з подальшим його розмноженням і лізисом інфікованої клітини, що дозволяє регулювати популяційний процес в кишечнику.

Пробіотичний препарат «Колібактерин» – одноштамовий препарат на основі ліофілізованої біомаси *E. coli* M-17. До мікроорганізмів-пробіотиків відносять бактерії, властиві нормальній мікрофлорі травного каналу (ТК) людини. До цього ряду також включають і мікроорганізми, яким не властиве постійне перебування в товстому кишечнику людини, але які проявляють позитивний вплив на функції ТК та ріст індигенної кишкової мікрофлори, наприклад деякі штами *B. subtilis*. «Біоспорин» – препарат нового покоління пробіотиків, до складу якого входить два види мікроорганізмів *B. subtilis* і *B. licheniformis*, які взаємно підсилюють лікувальний ефект один одного. В організмі людини пробіотики проявляють протимікробну активність по відношенню до патогенних мікроорганізмів і представників транзитornoї і облигатної мікрофлори, конкуруючи з ними за рецептори, субстрати, проявляючи імуномодулюючі властивості, та посилюють регенерацію пошкодженого епітелію [7]. Антимікробна дія пробіотиків може бути обумовлена найрізноманітнішими механізмами, але найбільш часто в основі антимікробної активності пробіотиків лежить їхня здатність синтезувати велику кількість антимікробних пептидів – бактеріоцинів. Отже, з одного боку, представники нормофлори, в нашому

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

випадку кишкова паличка, здатні продукувати коліцини, з іншого боку, пробіотичні штами також володіють даною бактеріоциногенною активністю. Тому метою роботи було вивчення чутливості коліциногенних штамів *E. coli*, ізольованих із товстої кишки пацієнтів на дисбіоз, до біологічних препаратів: лікувальних бактеріофагів (інтесті-бактеріофагу, секстафагу), пробіотичних препаратів «Колібактерин», «Біоспорин-Біофарма».

Матеріали і методи

Штами *E. coli* виділяли з випорожнень 100 пацієнтів різного віку, які мали порушений мікробіоценоз кишечника. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за морфо-тинкторіальними, культуральними властивостями. Біохімічні тести включали: індолоутворення, декарбоксілювання лізину, наявність галактозидази, відсутність утилізації цитратів. Цукролітичну активність визначали на середовищі Гіса [8].

Здатність *E. coli* синтезувати коліцини встановлювали методом [9]. Для цього штами кишкової палички вирощували 24 год при 37 °С до окремих макроколоній на тестових чашках Петрі з 2 % МПА. Безпосередньо перед використанням бульйонні суспензії індикаторних штамів підросували 6 год в МПБ при 37 °С. Чашки із макроколоніями досліджуваних культур обробляли парами хлороформу протягом 50 хв. Наступні 2,5 год їх підсушували на повітрі під ультрафіолетом. Свіжі бульйонні культури індикаторних штамів об'ємом 0,1 мл змішували з 5 мл 0,7 % розплавленого і потім охолодженого до 48 °С МПА. Цією сумішшю заливали попередньо підготовлені тестові чашки. Облік результатів проводили після інкубації чашок при 37 °С 24 год. Якщо навколо макроколонії спостерігали помітну зону інгібування індикатора, даний штам розглядався як продуцент коліцина. Як індикаторні культури використовували лабораторні штами *E. coli*: K-12, C 600, BE, C1a. Індикаторний штам *E. coli* M-17 виділили з пробіотику «Колібактерин» виробництва ВАТ «Біофарма», Україна. Для вираження рівня кілерної активності коліцинів застосовували умовні показники – від одного до чотирьох плюсів («+» до «++++»). Коліцинна активність низького рівня, коли на газоні індикатора утворювались зони діаметром від 7 до 16 мм, була виражена показником «+». Середній і високий рівень активності позначали «+++» і «++++», їх характеризували зони пригнічення з діаметрами 17-26 мм і 27-36 мм відповідно. Дуже високий рівень – «++++» – зони розміром від 37 до 46 мм.

Чутливість до лікувальних бактеріофагів російського виробництва: інтесті-бактеріофагу (Біофаг ДП Іммунопрепарат НПО ГУП) та секстафагу (ФГУП Биомед Пермское НПО) визначали нанесенням 5 мкл відповід-

ного фагу на газон з досліджуваним штамом. Результати оцінювали за зливним лізисом індикаторної культури бактерій та негативними колоніями фагів.

Для визначення антагоністичної активності препарату «Біоспорин-Біофарма» (ЗАТ «Біофарма» Київ, Україна) вміст ампули розчиняли в 0,85 % розчині натрію хлориду з розрахунку 1 мл на 1 дозу препарату пробіотику. Отриману суспензію висівали штрихом по діаметру на чашці Петрі з середовищем Гаузе-2. Посіви культивували при t 37 °С протягом 73 год. У подальшому до колоній підсівали перпендикулярним штрихом матеріал тест-штамів. Визначення результатів проводили через 18 год інкубації в термостаті при t 37 °С за величиною зон пригнічення росту тест-культур. Для вираження рівня антагоністичної активності коліцинів застосовували умовні показники: «+» – антагоністична активність низького рівня, зона пригнічення росту тест-культури становила 3-4 мм; «+++» – зона пригнічення росту тест-культури становила 5-6 мм, 7 мм і більше – «++++».

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх обстежених 100 пацієнтів спостерігали зміни еубіозу товстої кишки. Виявляли зменшення біфідум- і лактобактерій, а також кількісні та якісні зміни в спектрі умовно-патогенних ентеробактерій, стафілококів, ентерококів і грибів роду *Candida*. Для того, щоб встановити основні особливості коліциногенності *E. coli* при дисбіозах, були вивчені рівні кілерної активності коліцинів і характер їхньої дії на всіх п'яти індикаторних штаммах (табл. 1). Скринінг бактерій на наявність синтезу активних коліцинів показав, що 31 із 100 досліджуваних штамів *E. coli* є бактеріоциногенними, що становило 31 %. 10 (32 %) штамів із 31 досліджуваного були виявлені у дітей до 1 року, 8 (25 %) – у дітей до 15 років, 13 (43 %) – у дорослих пацієнтів.

З урахуванням загальної кількості пацієнтів у кожній з трьох вікових груп спостерігається тенденція збільшення кількості коліциногенних штамів із збільшенням віку. 27 досліджуваних ізолятів виявили антагоністичну активність відносно індикаторного штаму *E. coli* C 600, 22 ізоляти до *E. coli* K-12, 20 ізолятів до *E. coli* BE та 15 ізолятів до *E. coli* C1a.

В подальших дослідженнях використані лише *E. coli* Col+ штами (n=31).

Високою виявилась антагоністична активність коліциногенних штамів кишкової палички до пробіотичного штаму *E. coli* M-17, що становила 65 %. Виходячи з цього, лише в 35 % пробіотичний штам здатний протистояти дії мікроорганізмів – клінічних Col+ ізолятів кишкової палички, тобто пробіотичний штам, у визначеній мірі, втратив антагоністичну активність.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Чутливість колициногенних штамів *E. coli* до біологічних препаратів

№ Col-штаму	Вік пацієнта (роки)	Індикаторний штам <i>E. coli</i>					Чутливість до		Антагоністична активність біоспориноу
		K 12	M 17	C600	BE	C-la	інцесті-бактеріофагу	секстафагу	
19	2 тижні	++++	++	++++	++++	+	л	л	--
43	1 міс.	++	+	++	-	-	л	л	--
30	1,5 міс.	++	-	++	-	-	л	-	--
1	2 міс.	++	+	++	+	++	л	л	--
97	2 міс.	+++	+	++	++	+++	ф.б	-	--
37	3 міс.	-	+	+++	-	+	л	л	--
47	3 міс.	+	+	+++	++	+++	л	л	--
27	4 міс.	-	+	-	++	-	ф.б	л	--
21	6 міс.	++++	-	+++	-	++	л	л	+
22	11 міс.	-	-	++	-	-	л	л	+
14	1	-	-	+	++	-	-	л	+
76	2	-	+	++	+	-	ф.б	ф.б	+
38	2	+++	++	+++	+++	++	л	л	++
32	3	+++	+	-	+	-	л	-	++
70	3	-	++	+++	+++	+	л	л	+
40	7	+++	++	++++	+++	+++	ф.б	л	+
12	11	-	+	+	++	+	-	л	+
77	15	+++	+	++++	++++	++	л	л	++
58	20	+	+	+	+	-	-	-	+
69	21	++	-	++	+	-	-	-	0
20	22	+	-	+	-	-	л	л	0
33	23	-	-	-	+	-	л	л	+++
28	24	+++	-	++	+	-	-	л	+
53	31	++	+	++	-	-	-	-	+
100	31	+++	++++	+++	++++	++++	л	л	+
71	35	+	-	++	-	-	л	л	+
11	38	+	-	++	-	++	ф.б	ф.б	+
98	38	+	+++	++	+++	++	л	ф.б	+
99	40	-	-	+	-	-	-	л	+
42	51	+	+	+	++	++	ф.б	л	++
31	55	+	+	-	-	-	л	-	+

Примітки: «-» – активність колицинів не виявлена; «- -» – дослідження не проводилось; «л» – лізис; «ф.б.» – фагові бляшки (негативні колонії фагів).

При визначенні антагонізму пробіотичного препарату «Біоспорин» використали 23 досліджуваних штами *E. coli* Col+, решта 8 Col+ штамів *E. coli*, ізольовані від дітей до 6 місяців, в цій частині роботи не використовувались, оскільки дітям такої вікової категорії препарат «Біоспорин» не призначається. Проведене дослідження показало високу антагоністичну активність штамів *B. subtilis* і *B. licheniformis*, які входять в склад препарату, до досліджуваних ізолятів. Антагонізм виявився у 91 %, тобто чутливими були 21 штам серед 23 досліджуваних. Зона пригнічення росту клінічних ізолятів кишкової палички становила від 3 до 7 мм. Два штами *E. coli* 20, *E. coli* 69, які

виявили стійкість до препарату «Біоспорин», при цьому були чутливими до пробіотичного штаму *E. coli* M-17.

Інша група препаратів цілеспрямованої дії, які використовуються при корекції еубіозу – бактеріофаги. В цій частині роботи визначили чутливість до інтесті-бактеріофагу та секстафагу. Чутливість в обох випадках становила 77 %, 24 чутливі колициногенні штами серед 31 обстежуваного. При цьому лише 3 штами, а саме *E. coli* 53, *E. coli* 58, *E. coli* 69 виявили стійкість до двох лікувальних препаратів бактеріофагів. Отже, необхідно враховувати специфічність бактеріофагів: кожен вид фагу розпізнає як мішень

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лише ті варіанти або штами бактерій, які мають визначені фагоспецифічні рецептори (фаготипи). Тому призначати бактеріофаги, як і пробіотичні препарати, доцільно на основі результатів бактеріологічної діагностики та під контролем чутливості до них певного збудника.

Висновки

Частота виявлення коліциногенних штамів *E. coli* становила 31 %. Індикаторний штам *E. coli* C 600 може бути визначений як «універсальний» штам, який виявився чутливим до дії продуктів антагоністичної активності 27 досліджених ізолятів *E. coli* Col+. Досліджені коліциногенні штами виявили високу чутливість (77 %) до лікувальних бактеріофагів (інтесті- та секстафагу), що свідчить про доцільність використання бактеріофагів у лікувальній практиці. Порівняльне вивчення чутливості досліджених ізолятів до пробіотичних препаратів показало високу антагоністичну активність (91 %) до препарату «Біоспорин-Біофарма» та посередню (35 %) до препарату «Колібактерин». Отже, пробіотичні штами здатні протистояти дії мікроорганізмів, які входять до складу мікробіоти, але в деяких випадках доцільно використовувати біологічний препарат, виготовлений із власних штамів кишкової палички, виділених від хворих на дисбіоз, з метою корекції біоценозу кишечника.

Література

1. Host-bacterial symbiosis in health and disease / [J. Chow, S.M. Lee, Y. Shen et al.] // Adv. Immunol. – 2010. – Vol. 107. – P. 243-274.
2. Дисбіоз кишечника: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. – СПб: ИнформМед, 2009. – 276 с.
3. Colicin biology / [E. Cascales, S.K. Buchanan, D. Duche et al.] // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2007. – Vol. 71, N.1. – P. 158-229.
4. Filichkin S.E. The appearance of antagonism between colicinogenic banal and enteropathogenic *Escherichia coli* isolated from children with colenteritis / S.E. Filichkin, G.D. Mikheeva // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. – 1967. – Vol. 44, N 1. – P. 134-135.
5. Tan Y. Rapid invasion by colicinogenic *Escherichia coli* with novel immunity functions / Y. Tan, M.A. Riley // Microbiology. – 1996. – Vol. 142, N 8. – P. 2175-2180.
6. Gillor O. The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics / O. Gillor, A. Etzion, M.A. Riley // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2008. – Vol. 81, N 4. – P. 591-606.
7. Блат С.Ф. Микробиоценоз кишечника и иммунитет / С.Ф. Блат, А.И. Хавкин // Рос. вестник перинат. и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 1. – С. 70.
8. Клиническая лабораторная аналитика // Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Агат-Мед, 2003. – Т. IV. – 815 с.
9. Колтукова Н.В. Коліциногенна активність та чутливість до антибіотиків колекційних і свіжовиділених штамів *Shigella flexneri* та *Shigella sonnei* / Н.В. Колтукова, Т.Л. Серебрякова, В.В. Яновська // Микробиол. журн. – 2005. – Т. 67, № 5. – С. 69-79.

SENSITIVITY OF THE COLICINOGEN STRAINS *ESCHERICHIA COLI* TO MEDICAL BACTERIOPHAGES AND PROBIOTICS PREPARATION

Ye.D. Burova, L.M. Burova

SUMMARY. The results of the sensitivity study of the colicinogen *E.soli* strains isolated from patients on bowel dysbiosis, to biological agents: therapeutic bacteriophages (intesti-bacteriophag, sextaphag), probiotic preparations "Colibacterin", and "Biosporin-Biopharma". We found the "universal" indicator strain to colicinogen of clinical isolates of *Escherichia coli*. There was shown the high activity of therapeutic bacteriophages, the effectiveness of probiotic preparations and feasibility, in some cases, the use of biological products made from their own strains of *Escherichia coli* isolated from patients with dysbiosis to correct intestinal biocenosis.

Key words: dysbiosis, *Escherichia coli*, colicinogeny, bacteriophages, probiotic preparations.

Отримано 28.03.2014 р.

Л.В. Назарчук, Т.О. Терещук, А.М. Чугрієв

СТАН АНТИМЕНІНГОКОКОВОГО ІМУНІТЕТУ ДОНОРОЗДАТНОГО НАСЕЛЕННЯ ЖИТОМИРСЬКОГО РЕГІОНУ ТА ПЕРСПЕКТИВА ОДЕРЖАННЯ АЛОГЕННОЇ АНТИМЕНІНГОКОКОВОЇ ПЛАЗМИ

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Житомирський обласний центр крові

Проведено обстеження 792 неімунізованих донорів Житомирського регіону на наявність антименінгококових антитіл у сироватці крові. Встановлена наявність сироваткових антименінгококових антитіл з різним титром (від $\leq 1:10$ до $1:1280$) в осіб обох статей, усіх груп крові за системою АВ0, протягом року. Високий титр специфічних антитіл ($\geq 1:80$) спостерігали переважно при груповій належності АВ(IV) та А(II) – відповідно ($40,70 \pm 0,99$) і ($37,90 \pm 0,81$) %. Сезонні спостереження показали, що високі титри антименінгококових антитіл частіше за все зустрічалися взимку – ($55,60 \pm 1,15$) %. Результати дослідження є обґрунтуванням перспективи одержання алогенної антименінгококової плазми.

Ключові слова: донороздатне населення, сироваткові антименінгококові антитіла, антименінгококова плазма.

На сучасному етапі суспільного розвитку потреби практичної медицини в імунних алогенних препаратах обумовлені збільшенням кількості інфекційних захворювань. Слід зазначити, що захворюваність та смертність від інфекцій серед дітей посідає перше місце поміж інших причин загибелі [1]. Менінгококова інфекція (МІ), викликана *Neisseria meningitidis*, реєструється в усіх кліматичних зонах різних країн світу і є глобальною проблемою охорони здоров'я [2-8].

Рівень захворюваності на цю інфекцію є відносно невисоким порівняно з іншими інфекціями, однак летальність значна і становить від 10 до 15 %. Щороку в світі реєструють близько 500 тис. випадків МІ, з яких 50 тис. закінчуються летально [4, 9-14]. *N. meningitidis* має 12 серогруп. Захворювання спричиняють переважно капсулярні серогрупи А, В, С, W 135, Y. У світі спостерігається варіабельність і періодичність щодо розповсюдженості серогруп залежно від географічних зон. Так, у США найбільш розповсюдженими є серогрупи В (33 %), С (28 %) та Y (34 %). Водночас,

захворювання на МІ в країнах Азії й Африки асоціюються з серогрупами А та W 135. Збудники серогруп В та С домінують у країнах Європи. *N. meningitidis* серогрупи В у 2009 р. становила 71 %, а серогрупи С, яка раніше була розповсюджена не менше за серогрупу В, спостерігалася лише у 13 % випадків. Такий перерозподіл відбувся, головним чином, через широке впровадження імунізації з використанням кон'югованих вакцин [3-7].

На теперішній час захворюваність на 100 тис. дорослого населення України та зокрема Житомирського регіону на менінгококову інфекцію (табл. 1) коливається від 1,10 до 3,50 (Житомирський регіон), а в Україні – від 0,84 до 2,89. Захворюваність дітей у Житомирському регіоні за останні три роки становила від 5,29 до 10,69 випадків на 100 тис. дитячого населення, а в Україні – від 3,91 до 11,82. Слід зазначити, що показники захворювання на МІ у Житомирській області постійно перевищують середньодержавні.

Перевищення захворюваності на МІ в Україні порівняно з країнами Європи становить від 1,8 до 5,6 разу (табл. 2).

Близько 15,0 % осіб, які перехворіли на МІ, мають ускладнення: втрату слуху, дизлексію, олігофренію, паралічі тощо, що обмежує подальше повноцінне життя [5, 10]. Лікування хворих у більшості випадків ускладнюється через виражену резистентність збудника до антибіотиків, сульфаніламідних препаратів [10-12, 14].

Середня летальність при МІ в Україні у 2004 р. сягала 11,0 %, у 2005 р. – 12,5 %, а у регіонах – від 1,7 до 50,0 %; індекс контагіозності біля 15,0 %. Генералізовані форми МІ діагностують переважно у дітей, з них на дітей до 5 років припадає 50,0 % захворюваності. Показник летальності серед дітей з 2004 по 2008 рр. у середньому коливався від 12,0 до 16,0 %. Рівень летальності в Україні суттєво не змінився за останні 30 років [4, 9].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Захворюваність населення України та Житомирського регіону на менінгококову інфекцію, 1995-2012 рр.

Рік	Захворюваність на 100 тис. населення			
	Україна		Житомирський регіон	
	Дорослі	Діти	Дорослі	Діти
1995	2,72	10,38	2,90	н.д.
1996	2,89	11,82	3,50	-//-
1997	2,51	10,58	3,20	-//-
1998	2,62	10,56	2,60	-//-
1999	2,34	9,61	3,30	-//-
2000	1,92	7,58	2,50	-//-
2001	2,00	8,52	1,80	7,72
2002	1,97	8,72	2,90	14,50
2003	1,98	9,16	3,19	14,12
2004	2,16	10,07	3,20	15,27
2005	2,03	9,69	1,98	10,72
2006	1,86	9,37	2,67	15,20
2007	1,58	8,13	3,23	18,90
2008	1,58	8,17	2,96	17,53
2009	1,22	6,51	2,07	12,58
2010	1,07	4,92	2,22	10,69
2011	1,23	5,79	1,48	7,53
2012	0,84	3,91	1,10	5,29

Примітка. н.д. – немає даних

Таблиця 2

Захворюваність населення на менінгококову інфекцію в деяких країнах Європи (2005 р.) [4]

Країна	На 100 тис. дорослого населення
Австрія	1,09
Фінляндія	0,42
Німеччина	0,76
Велика Британія	0,36
Італія	1,12
Україна	2,03

Серед соціальних завдань, які стоять перед охороною здоров'я України, важливим та пріоритетним є зниження захворюваності і смертності населення.

Успіх лікування генералізованих форм МІ залежить від своєчасного і правильного призначення антибактерійних препаратів. Основні принципи і стандарти антимікробної терапії відомі та прописані в протоколах лікування інфекційних хвороб, що затверджені наказом МОЗ України від 12.10.2009 р. № 737, де поряд з антибактерійною терапією рекомендовано використовувати свіжозаморожену плазму [15].

На теперішній час існує потреба в розробці алогенних специфічних компонентів та препаратів крові. За даними літератури, ці продукти застосовуються у гострій стадії генералізованого інфекційного процесу, що діють на збудника захворювання та сприяють підвищенню імунологічної резистентності організму. На превеликий жаль, в Україні відсутні як антигенні менінгококові вакцини, так і алогенні антименінгокові препарати [5, 12, 13].

Дані літератури свідчать про те, що доведена клінічна ефективність низки алогенних специфічних імунних препаратів проти стафілококу, правця, синьогнійної палички, протей та ін., але практична медицина відчуває дефіцит цих препаратів [16-19].

Серед причин дефіциту алогенних антибактерійних препаратів слід зазначити: обмеженість кадрів імунних донорів, їх відсторонення при обстеженні та імунізації антигенними препаратами (анатоксином, вакциною) відповідно до чинних нормативних актів, а також відсутність комерційної вакцини, придатної для імунізації донорів з метою одержання імунної плазми, активної проти МІ. Перераховані труднощі

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

організації імунного донорства потребують пошуків джерел сировини для виробництва компонентів та препаратів спрямованої дії.

Науково обґрунтована можливість одержання імунної плазми за рахунок виявлення донорів, які мають у сироватці крові високий рівень природних антибактерійних антитіл або попередньо були імунізовані проти правця, дифтерії, стафілококу [20-27].

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення показників гуморального антименінгококового імунітету неімунізованого донороздатного населення залежно від фенотипу системи АВ0 (оскільки трансфузії плазми виконуються за груповою належністю) та сезону року для подальшого використання одержаних результатів в організації імунного донорства.

Матеріали і методи

При виконанні роботи нами було обстежено 792 сироватки крові неімунізованих донороздатних мешканців Житомирського регіону віком від 18 до 60 років. Із них: кадрові донори склали 75 осіб (9,50 %); безоплатні – 717 осіб (90,50 %); чоловіки – 598 (75,5 %), жінки – 194 (24,5 %). Групову належність крові ізосерологічної системи АВ0 обстежених осіб встановлювали методом ізогемаглютинації прямим і зворотним методами – на площині, керуючись вказівками чинної інструкції [28].

Сироваткові антименінгококові антитіла визначали за допомогою реакції непрямой гемаглютинації (РНГА).

При титруванні використовували «Діагностикум еритроцитарний менінгококовий полісахаридний серогрупи В, рідкий» (Підприємство з виробництва бактеріологічних препаратів ім. Г.М. Габричевського «Мікроген», Російська Федерація). Титр антитіл характеризували по кінцевому розведенню сироватки, в якій спостерігалася чітка аглютинація еритроцитів за умови негативного контролю сироватки з несенсибілізованими еритроцитами [29, 30]. Титр антитіл у сироватці крові донороздатного населення 1:80 та вище розцінювали як імунний. Відбір осіб з високим вмістом антименінгококових антитіл проводили за методом скринування.

Результати досліджень та їх обговорення

За результатами досліджень (табл. 3) встановлено, що в сироватці крові неімунізованого донороздатного населення виявляються антименінгококові антитіла в різних титрах: від $\leq 1:10$ до 1:1280. Титри антитіл від $\leq 1:10$ до 1:40 виявлені у сироватці крові 512 (64,6 %) осіб: у 152 (67,6 %) – групи крові 0(I); у 198 (62,1 %) – A(II), у 111 (68,5 %) – B(III), у 51 (59,2 %) – групи AB(IV). Високі титри сироваткових антименінгококових антитіл (1:80-1:1280) визначені в сироватці крові 280 (35,4 %) обстежених. Ці титри антитіл зустрічаються в сироватці крові людей із різним фенотипом системи АВ0: групи 0(I) – у 73 (32,4 %), B (III) – у 51 (31,5 %), а частіше за все в осіб групи AB(IV) – у 35 (40,8 %) та A(II) – у 121 (37,9 %).

Таблиця 3

Розподіл донорів з різним титром сироваткових антименінгококових антитіл з урахуванням групової належності ($M \pm m$)

Група крові донорів за системою АВ0	Кількість донорів	Антименінгококові антитіла, титри															
		$\leq 1:10$		1:20		1:40		1:80		1:160		1:320		1:640		1:1280	
		абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$
0 (I)	225	78	34,70 $\pm 1,69$	35	15,60 $\pm 1,29$	39	17,30 $\pm 1,34$	35	15,60 $\pm 1,29$	19	8,40 $\pm 0,99$	13	5,80 $\pm 0,83$	5	2,20 $\pm 0,52$	1	0,40 $\pm 0,24$
A(II)	319	96	30,10 $\pm 1,63$	41	12,90 $\pm 1,19$	61	19,10 $\pm 1,40$	66	20,70 $\pm 1,44$	32	10,00 $\pm 1,07$	14	4,40 $\pm 0,73$	8	2,50 $\pm 0,56$	1	0,30 $\pm 0,20$
B (III)	162	48	29,60 $\pm 1,62$	27	16,70 $\pm 1,32$	36	22,20 $\pm 1,48$	30	18,50 $\pm 1,38$	12	7,40 $\pm 0,93$	7	4,30 $\pm 0,72$	2	1,20 $\pm 0,39$	0	0,0
AB (IV)	86	23	26,70 $\pm 1,57$	13	15,10 $\pm 1,27$	15	17,40 $\pm 1,35$	16	18,60 $\pm 1,38$	12	14,00 $\pm 1,23$	5	5,80 $\pm 0,83$	2	2,30 $\pm 0,54$	0	0,0
Всього	792	245	30,90 $\pm 1,64$	116	14,60 $\pm 1,25$	151	19,10 $\pm 1,40$	147	18,60 $\pm 1,38$	75	9,50 $\pm 1,04$	39	4,90 $\pm 0,76$	17	2,10 $\pm 0,50$	2	0,30 $\pm 0,17$

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Слід зазначити, що антитіла в титрі 1:640 виявлялися у 17 осіб: групи 0(I) – у 5 (2,2 %), A(II) – у 8 (2,5 %), B(III) – у 2 (1,2 %) та AB(IV) – у 2 (2,3 %). Антитіла в титрі 1:1280 були визначені у 2 осіб: 0(I) – 1 (0,4 %) та A(II) – 1 (0,3 %).

Розподіл антименінгококових антитіл високого титру у сироватці крові донороздатного населення у різні сезони року представлено в табл. 4.

Із наведених даних видно, що висока активність сироваток крові (1:80 – 1:1280) була виявлена у 280 осіб, що склало (35,40±0,96) %. Розподіл сироваток крові із високим титром у різні сезони року був таким: взимку – 110, тобто (55,60±1,15) %; навесні – 67, (33,80±0,93) %; влітку – 38, (19,10±0,77) %; восени – 65, (32,80±0,85) %.

Таблиця 4

Розподіл сироваткових імунних антименінгококових антитіл ($\geq 1:80$) неімунізованих донорів за частотою виявлення у різні сезони року ($M \pm m$)

Сезон року	Кількість досліджених сироваток крові донорів	Частота виявлення антименінгококових антитіл, титр 1:80 – 1:1280	
		абс. число	%, $M \pm m$
Зима	198	110	55,60±1,15
Весна	198	67	33,80±0,93
Літо	198	38	19,10±0,77
Осінь	198	65	32,80±0,85
Зима-осінь	792	280	35,40±0,96

Примітки: 1) зима-літо $p < 0,01$; 2) зима-весна $p < 0,05$; 3) зима-осінь $p < 0,05$.

Таким чином, дані результати досліджень свідчать про те, що у (35,40±0,96) % сироваток крові практично здорового донороздатного населення Житомирського регіону є антименінгококові антитіла високої активності в усі пори року, але достовірно частіше по відношенню до інших сезонів – взимку. Особи з високими титрами антитіл ($\geq 1:80$) можуть бути залучені до кровоздачі, а кров таких донорів може бути сировинною базою для виробництва антименінгококової плазми.

Результати проведеного дослідження є обґрунтуванням одержання алогенної антименінгококової плазми.

Висновки

1. У сироватці крові 792 неімунізованих донорів Житомирського регіону обох статей, усіх груп крові за системою AB0, протягом року були виявлені антименінгококові антитіла з титрами від $\leq 1:10$ до 1:1280.

2. За груповою належністю донори, що мають антименінгококові антитіла, розподіляються таким чином: AB(IV) (40,7 %) > A(II) (37,9 %) > 0(I) (32,4 %) > B(III) (31,4 %).

3. Сироваткові антименінгококові антитіла високих титрів ($\geq 1:80$) достовірно частіше визначалися взимку – (55,60±1,15) % у зіставленні з іншими сезонами року.

4. Кров практично здорового донороздатного неімунізованого населення з високим вмістом ($\geq 1:80$)

антименінгококових антитіл може бути джерелом одержання алогенної антименінгококової плазми.

Література

1. Інфекції – реальна загроза населенню України / [Ж.І. Возіанова, М.А. Андрейчин, С.О. Крамарев та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 1. – С. 76-78.
2. Крамарев С.О. Сучасний досвід профілактики менінгококової інфекції / С.О. Крамарев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – № 1. – С. 15-18.
3. Крамарев С.О. Менінгококова інфекція: сучасний стан проблеми / С.О. Крамарев // Therapia: мед. вісник. – 2007. – № 7/8. – С. 26-29.
4. Аналіз історій хвороби дітей, що померли від менінгококової інфекції в Україні у 2008 р. / [С.О. Крамарев, Р.О. Моїсєєнко, В.Б. Педан та ін.] // Современная педиатрия. – 2009. – № 5. – С. 14-16.
5. Етіологічна структура гнійних бактеріальних менінгітів в Україні в 1992-2004 роках / Г.А. Мохорт, М.М. Колесников, Т.Г. Глушкевич, Н.М. Жеребко // Сімейна медицина. – 2006. – № 1. – С. 25-26.
6. Клинико-лабораторная характеристика серозных менингитов в Санкт-Петербурге / Е.А. Мурина, М.В. Иванова, З.А. Осипова, А.Л. Мукомолова // Архив патологии. – 2010. – № 6. – С. 32-34.
7. Малый В.П. Полимеразная цепная реакция в диагностике менингококкового менингита / В.П. Малый, Н.В. Винникова, П.В. Нартов // Междунар. мед. журн. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 86-89.
8. Терещук Т.О. Менінгококова інфекція: актуальність проблеми / Т.О. Терещук, А.М. Чугрієв // Лікарська справа. – 2011. – № 3-4. – С. 41-44.
9. Харламова Ф.С. Менінгококова інфекція у дітей / Ф.С. Харламова // Лечащий врач. – 2008. – № 1. – С. 8-11.

10. Анализ ошибок при лечении генерализованной менингококковой инфекции у детей / [М.Ф. Ермаченко, Ю.А. Земин, Р.А. Иванов и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 3. – С. 178-181.
11. Венгеров Ю.Я. Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных менингитов / Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина, Т.Э. Мигманов // Лечащий врач. – 2007. – № 9. – С. 17-21.
12. Трихліб В.І. Менінгококова інфекція / В.І. Трихліб // Therapia: медичний вісник. – 2011. – № 7/8. – С. 40-41.
13. Harrison L.H. Global epidemiology of meningococcal disease / L.H. Harrison, C.L. Trotter, M.E. Ramsay // Vaccine. – 2009. – Vol. 27, Suppl. 2. – P. 51-63.
14. Stephens D.S. Conguering the Meningococcus / D.S. Stephens // FEMS Mikrobiol. Rev. – 2007. – Vol. 31. – P. 3-14.
15. Наказ МОЗ України від 12.10.2009 р. № 737 «Про внесення змін до наказу МОЗ України № 354» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
16. Возможности получения антисинегнойных аллогенных препаратов крови на основе синегнойных антигенов / Л.В. Назарчук, Е.А. Федоровская, И.И. Кучер, Т.И. Ляшенко // Гематология и переливание крови: Респуб. межвед. сборник. – К.: Здоров'я, 1993. – Вып. 28. – С. 90-93.
17. Назарчук Л.В. Влияние аллогенной антисинегнойной и антипротейной плазмы на гуморальный и клеточный иммунитет у пострадавших с тяжелыми ожогами / Л.В. Назарчук // Клінічна хірургія. – 1996. – № 5. – С. 29-30.
18. Перехрестенко П.М. Протиправцевий імунглобулін: виробництво та забезпечення населення України / П.М. Перехрестенко, Л.В. Назарчук // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2 (64). – С. 5-9.
19. Назарчук Л.В. Результаты дослідження антидифтерійного імунітету донороздатного населення м. Києва / Л.В. Назарчук, О.О. Федоровська, О.А. Мельник // Актуальні питання медичної допомоги населенню: Тези доп. міжнар. симпозиуму (Чернівці, 1996 р.). – Чернівці: Б.в., 1996. – С. 105-106.
20. Назарчук Л.В. Естественный противостафилококковый иммунитет донороспособного населения / Л.В. Назарчук // Физиол. журн. – 1990. – Т. 36, № 1. – С. 82-84.
21. Назарчук Л.В. Природний антисиньогнійний і антипротейний імунітет донороздатного населення / Л.В. Назарчук // Физиол. журн. – 1992. – Т. 38, № 1. – С. 117-120.
22. Назарчук Л.В. Принципи розробки антисиньогнійних і антипротейних препаратів донорської крові: дис. ... д-ра мед. наук / Л.В. Назарчук. – К., 1994. – 338 с.
23. Антидифтерійний імунітет донороздатного населення / Л.В. Назарчук, О.О. Федоровська, В.І. Мироненко, О.А. Мельник // Физиол. журнал. – 1997. – Т. 43, № 1-2. – С. 109-112.
24. Назарчук Л.В. Джерела одержання алогенних антипротейних препаратів крові / Л.В. Назарчук // Гематологія і переливання крові: Міжвід. зб. – К.: Нора-принт, 1998. – Вип. 29. – С. 201-204.
25. Перехрестенко П.М. Шляхи науково-дослідних розробок антиінфекційних препаратів донорської крові / П.М. Перехрестенко, Л.В. Назарчук, О.О. Федоровська // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 1. – С. 5-8.
26. Назарчук Л.В. Специфічні імунні препарати для лікування хворих на лептоспіроз / Л.В. Назарчук, Л.І. Романенко // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 59-62.
27. Перехрестенко П.М. Шляхи розвитку служби крові України / П.М. Перехрестенко, Л.В. Назарчук // Актуальні питання гематології та трансфузіології: Матер. наук.-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 75-річчю ДУ «ІГТ НАМН» (Київ, 27-28 жовтня 2011 р.). – К.: Б.в; 2011. – С. 117-120.
28. Наказ МОЗ України від 05.07.1999 р. № 164 «Визначення груп крові за системами АВ0, Резус та імунних антитіл» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>
29. Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>
30. Наказ МОЗ України від 15.04.2005 р. № 170 «Про затвердження методичних вказівок з мікробіологічної діагностики менингококової інфекції та гнійних бактеріальних менингітів» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>

STATE OF THE ANTIMENINGOCOCCUS IMMUNITY OF DONORABLE POPULATION OF ZHYTOMYR REGION AND PERSPECTIVE TO RECEIVE OF THE ALLOGENIC ANTIMENINGOCOCCUS PLASMA

L.V. Nazarchuk, T.O. Tereshchuk, A.M. Chuhriyev

SUMMARY. *It is carried out the investigation of the availability and the titer of the antimeningococcus antibodies in blood serum of the 792 nonimmunized donors. It is determined the availability of serum antimeningococcus antibodies with different titers (from ?1:10 to 1:1280) in the persons of the both sex, all blood groups (by AB0 system), during all year. The high titer of specific antibodies (?1:80) are determined in the person with AB (IV) (40,70±0,99 %) and A (II) (37,90±0,81 %) blood groups. The season observations have been showed that the high titers of antimeningococcus antibodies are found in winter most frequently (55,60±1,15 %). The results of investigations are the motivation to receive the allogenic antimeningococcus plasma.*

Key words: *donorable population, serum antimeningococcus antibodies, antimeningococcus plasma.*

Отримано 11.11.2013 р.

В.П. Широбоков, Д.С. Янковський, Г.С. Димент

МІКРОБІОМ ЛЮДИНИ ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ЙОГО ОЗДОРОВЛЕННЯ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
Науково-виробнича компанія «О.Д. Пролісок»

Огляд присвячений питанням мікробної екології людини і використанню в медицині засобів для оздоровлення мікробіома. Наведені сучасні дані, що стосуються складу і функціональної активності фізіологічної мікробіоти людини, а також впливу зміненого мікробіома на розвиток патології. Проведений аналіз результатів досліджень ефективності засобів пробіотичного ряду в лікуванні хворих з різною формою патології. Представлена характеристика сучасних засобів пробіотичної терапії. Особлива увага приділена доцільності комплексного використання пробіотиків і ентеросорбентів, серед яких особливий інтерес викликають смектити.

Ключові слова: мікробіом, мікробіота, пробіотик, смектит, ентеросорбент, кремній, мультипробіотик.

Мікробіом (мікробіота) людини є сукупністю мікробіоценозів, що колонізують усі поверхні людського тіла, які контактують з навколишнім середовищем, у тому числі шкіру, дихальну систему, шлунково-кишковий тракт і сечостатеву систему. В сумі чисельність клітин мікробних популяцій складає не менше 100 трильйонів [1-3]. Тільки у товстій кишці дорослої людини налічується 10^{14} – 10^{15} клітин мікроорганізмів, що перевершує кількість клітин тіла людини майже на два порядки. У складі мікробіоти людини виявлені приблизно 1000 видів бактерій, більшість з яких не культивуються *in vitro* [4, 5]. Метагеном (сумарне число генів мікробіоти) принаймні в 100 разів більший за геном людини [5].

Детальний аналіз нуклеотидних послідовностей 16S-рибосомальної РНК, ампліфікованих з фекальних зразків [6-8], що був доповнений даними метагеномного секвенування, дозволив скласти загальне уявлення про мікробне різноманіття: у здорової людини домінують бактерії, що належать до типів *Firmicutes* (65-80 % усіх клонів), *Bacteroidetes* (близько 23 %) і *Actinobacteria* (близько 3 %). У менших кількостях є присутніми бактерії типів *Proteobacteria* (1 %) і *Verrucomicrobia* (0,1 %) [4-6, 9-11].

Окрім бактерій, у складі мікробіому людини представлені інші мікроскопічні мешканці, зокрема археї, гриби, найпростіші та віруси, які при нормальному стані мікробно-імунної системи вносять певний вклад у виконання мікробіоценозами своїх фізіологічних функцій [3, 12, 13].

Зокрема, вірусні гени складають не менше 11 % геному людини [3]. Імовірно, індигенні віруси захищають макроорганізм від своїх хвороботворних родичів і підвищують загальну опірність до багатьох несприятливих умов. Віруси бактерій – бактеріофаги – беруть активну участь в контролі над підтримкою нормального бактерійного балансу у біоценозі, а також забезпечують механізми генетичних рекомбінацій за допомогою трансдукції [14]. Завдяки недавнім дослідженням американських учених, зараз висувається гіпотеза про те, що бактеріофаги, які містяться у величезних кількостях у приєпітеліальних біоплівках, можуть відігравати роль дуже важливого компонента відповіді на інфекції. З'ясувалося, що окремі поверхневі білки фагових капсидів, що своєю структурою нагадують імуноглобуліни, можуть приєднуватися до гліканів муцинових комплексів і формувати «бактеріофаговий» захисний шар, який запобігає транслокації бактерій у внутрішнє середовище організму («фаговий імунітет») [15].

Мікробіом людини виконує безліч функцій, що забезпечують гомеостатичний стан організму в цілому. Він захищає організм людини від шкідливих мікроорганізмів і сполук, спричиняє істотний вплив на структурно-функціональний стан внутрішніх органів, імунної системи і процеси регуляції життєво-важливих функцій, а також сприяє гармонійним взаємодіям макроорганізму з екзогенним мікробним світом [3, 4, 9, 16].

Мікробіом функціонує як потужний біореактор, який контролює чисельні метаболічні функції, багато з яких все ще не розпізнані [9]. Індигенна мікробіота продукує широкий спектр важливих і унікальних речовин, що приносять велику користь для організму,

бере участь у побудові молекулярних структур макроорганізму, синтезує ряд інформаційних і регуляторних молекул, важлива в акумуляції тепла і вільної енергії та ін. [2-4, 9, 17-22].

Метаболічні можливості кишкової мікробіоти фактично дорівнюють можливостям печінки, тому мікробіом можна розглядати в якості додаткового органа [23]. Симбіотичні бактерії здійснюють метаболізм полісахаридів, продукують необхідні вітаміни, сприяють розвитку і диференціації епітелію та імунної системи, забезпечують захист від інвазії патогенів, виконують ключову роль з підтримки гомеостазу епітеліальної тканини. Недавні дослідження показали також, що мікробіота людини впливає на розвиток і гомеостаз інших тканин організму, у тому числі кісткової тканини [8, 23].

Мікробіом людини має величезний біологічний потенціал для захисту макроорганізму і його метаболічної підтримки. Здоровий мікробний орган здатний компенсувати досить високий потенціал негативних чинників. І тільки після серйозного ушкодження захисного механізму біоценозів навантаження переходить на імунну систему й інші органи, які при втраті підтримки з боку індигенної мікробіоти швидко піддаються патологічним змінам, що і призводить до розвитку різних захворювань і їх серйозних ускладнень [1, 4, 11, 16, 20, 24].

Встановлено, що пошкоджена мікробіота є важливим чинником у розвитку метаболічного синдрому, жирової дистрофії печінки, інсулінової резистентності, гіперхолестеринемії, автоімунних хвороб, у тому числі ревматоїдного артриту, порушення функцій травної системи і запальних захворювань кишечника, алергії, розвитку окремих типів раку і багатьох інших гострих і хронічних патологічних процесів [9, 16, 24, 25].

Зростає визнання зв'язку між розладами психічного здоров'я і порушеннями мікробної екології. Це питання було поставлене ще роботами І.І. Мечникова [26], а останніми роками функціональний комплекс кишечник-мозок-мікробіота інтенсивно вивчається [27-30].

Встановлено, що ряд психічних захворювань супроводжується мікроекологічними розладами, окислювальним стресом і збільшенням рівня запальних цитокінів, зокрема $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , IL-6 [28]. Припускають, що на когнітивні здібності й поведінку людини сприятливу дію можуть чинити біоценозвідновлювальні методи лікування, наприклад з використанням пробіотиків [27, 28, 30].

Патологічно змінена мікробна екосистема (дисбіоз) досить часто служить пусковим механізмом у розвитку хвороб, сприяє хронічному їх перебігу з

розвитком метаболічних і імунних розладів, формуванням в організмі резервуарів ендогенної інфекції різної етіології і локалізації, до якої легко можуть приєднуватись екзогенні збудники, переважно вірусно-бактерійної або бактерійно-грибкової належності.

Особливу тривогу викликає збільшення числа дітей, що страждають тяжкими мікроекологічними розладами, починаючи з раннього віку. Як відомо, становлення мікрофлори, що відбувається на першому році життя, закладає фундамент для підтримки здоров'я дитини, його нормального росту і розвитку. В той же час у сучасних умовах характер первинної мікробної колонізації зазнав критичних змін, що великою мірою пов'язане з погіршенням репродуктивного здоров'я молодого покоління, збільшенням контингенту жінок з перинатальними чинниками ризику, нераціональним медикаментозним лікуванням та ін. [1, 17, 21, 22].

Тому лікування будь-якого захворювання має бути комплексним і обов'язково передбачати відновлення природної захисної системи організму, основними складовими якої є мікробна система, нерозривно з нею пов'язана імунорезистентність і антитоксичний захист.

Найбільш визнаними біокоректорами біоценозів до теперішнього часу, безперечно, залишаються пробіотики. Накопичується все більше даних, що свідчать про доцільність їх використання при різних захворюваннях, що асоціюються з дисбіозами. Зокрема, в деяких наукових публікаціях останніх років з'явилися твердження, що пробіотики є потенційно ефективною і безпечною альтернативою для лікування запальних і автоімунних шлунково-кишкових захворювань, завдяки їх благотворному модулюючому ефекту на імунну відповідь [9, 31, 32].

Особливий інтерес у дослідників викликає роль пробіотиків як «промоторів життя» під час ери антибіотиків. Нині, в умовах зростаючої резистентності мікроорганізмів, пробіотики доцільно розглядати не як антоніми антибіотиків, а як синергісти і протектори гомеостазу людського організму на тлі необхідної антимікробної терапії.

Накопичено багато даних, які свідчать, що пробіотики модулюють Th1/Th2 -баланс, гармонізують імунну відповідь, запобігають розвитку поширених алергічних захворювань. До інших ефектів пробіотиків, що здатні впливати на алергічні захворювання, належить стимуляція рівнів мукозального IgA , а також алерген-специфічних відповідей В- і Т-клітин [31, 33].

Результати метааналізу [34] свідчать про превентивний ефект окремих пробіотиків проти розвитку антибіотико-асоційованої діареї. Цей ефект виявився відносно постійним для різних режимів викорис-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

тання антибіотиків і різних показань, включаючи ерадикацію патогенів виду *Helicobacter pylori*, і спостерігається як у дорослих пацієнтів, так і у дітей.

Рядом досліджень показана здатність деяких пробіотичних бактерій, особливо тих, які мають гідролазну активність по відношенню до солей жовчних кислот, знижувати рівень ліпідів низької щільності у хворих, що страждають на гіперхолестеринемію [35-39]. Здатність до гідролізу жовчних кислот специфічна для мікробіоти і відсутня в еукаріотичних клітин, що підтверджує важливість кишкової мікробіоти для метаболізму холестерину. Тому цілком можна припускати, що пробіотичні бактерії, що мають здатність метаболізувати жовчні солі, можуть спричиняти благотворний вплив на стан здоров'я пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Відомо, що жовч змінює властивості муцину і розчиняє поверхневий шар слизу. Тому слизова оболонка шлунка може також ушкоджуватися в результаті дуоденогастрального рефлюксу. У присутності соляної кислоти жовчні кислоти набувають здатність проникати через клітинні мембрани і ушкоджують клітини. Для запобігання цьому ефекту корисне використання пробіотиків з гідролазною активністю [29].

У практиці лікування хворих з дисбіозами нерідко використовуються пребіотики [3, 9]. Будучи селективним субстратом для цукролітичних мікроорганізмів, що заселяють товсту кишку, пребіотики сприяють модифікації біоценозів у напрямку підвищення пулу кислотосинтезуючої мікрофлори і пригнічення гнильних процесів. Проте при використанні пребіотиків необхідно брати до уваги небезпеку надмірної проліферації в травному тракті популяцій потенційно шкідливих кислотостійких мікробів, зокрема грибів. Неадекватний прийом пребіотиків може посилювати синдром надмірної мікробної колонізації тонкої кишки і пов'язані з цим розлади. Крім того, багато олігосахаридів мають властивість осмотичного проносного, їх не можна призначати хворим з діарейним синдромом. Деякі пребіотики можуть викликати ферментативні порушення в товстій кишці, спричиняти кишкові кольки, метеоризм, порушення кишкової перистальтики. Надмірна кількість пробіотичних субстратів здатна несприятливо діяти на слизову оболонку і збільшувати проникність кишкового бар'єру [34]. Тому пребіотики раціонально використати в комплексі з живою пробіотичною мікрофлорою, уникаючи при цьому їх комплексних ліофілізованих форм. Ліофілізація призводить до уповільнення регенерації пробіотичних бактерій до функціонально активних форм, а за час просування через травний тракт пробіотичний компонент синбіотичних препа-

ратів устигає утилізуватися індигенною і транзиторною мікрофлорою кишечника.

Останніми роками справжній бум переживає виробництво продуктів «функціонального харчування» [18, 40]. На жаль, асортимент продуктів, що відповідають критеріям «функціонального харчування», поки ще дуже мізерний. Досить часто твердження про високу лікувально-профілактичну ефективність багатьох продуктів не відповідає дійсності. Важливою проблемою є поповнення продуктів функціонального харчування за рахунок нових прогресивних розробок.

Порушення мікробної екології, як правило, супроводжується забрудненням внутрішнього середовища організму токсичними сполуками як екзогенної, так і ендогенної природи. Тому в схеми лікування хворих з дисбіозами доцільно включати ентеросорбенти.

Нині існує величезний асортимент ентеросорбентів різної природи, проте не усі вони є ефективними при порушеннях мікробної екології. Так, при тривалому застосуванні ряду сорбентів можливі побічні явища (закрепи, діарея, зниження в організмі рівня вітамінів, гормонів, деяких мікроелементів, корисних мікроорганізмів та ін. за рахунок їх зв'язування сорбентом), що може повести за собою серйозні метаболічні та мікроекологічні порушення [41, 42, 43].

Ентеросорбенти, що призначаються при дисбіозах, не мають бути травматичними відносно слизового бар'єру, зв'язувати клітини індигенної мікрофлори і фізіологічно цінні нутрієнти. В той же час в умовах мікроекологічних порушень, що супроводжуються пригніченням анаеробної грампозитивної ланки бактеріоценозу і зростанням популяцій грамнегативних бактерій, відбувається порушення бар'єрних функцій, що може привести до транслокації ліпополісахаридів і цілих мікробних клітин, ендотоксемії і гіперактивності імунної системи. Тому дуже важливою є здатність сорбенту пригнічувати ендотоксинову агресію, покращувати стан приєпітеліальної біоплівки і показники імунітету.

Такі властивості мають сорбенти на основі смектиту.

Смектит (бентоніт) є природним глинистим полімінеральним утворенням, що на 60-70 % складається з мінералів групи монтморилоніту. Мінерали цієї групи характеризуються надзвичайно дрібними частками, високою гідратацією при зволоженні і здатністю до утворення тиксотропних високов'язких золів і гелів. Головними чинниками лікувальної дії смектитів вважаються абсорбуючі та іонообмінні властивості. Шляхом сорбції та іонообміну вони здатні зв'язувати і виводити з організму токсини, гази, іони важких металів і радіонуклідів, холестерин, не зачіпаючи при цьому клітини індигенної мікробіоти [44-48].

Дрібнодисперсна структура і здатність формувати гелі наділяють смектитові сорбенти цитомукопротекторними властивостями, що свідчить на доцільність їх застосування в комплексних схемах лікування пацієнтів із запальними захворюваннями слизових оболонок [7].

Кристалічна структура смектиту являє собою сталу решітку з кремнію, кисню і алюмінію з домішкою великого набору мінеральних елементів, які можуть легко вступати в обмінні реакції з хімічними речовинами, присутніми в шлунково-кишковому тракті. Оскільки ці елементи дуже слабо пов'язані з основною решіткою мінералу, вони при попаданні мінералу в організм *per os* можуть легко відділятися і, якщо в організмі існує дефіцит цих елементів, їм використовуватися. Вільні ж зв'язки мінералу імовірно замінюються тими елементами, яких в організмі міститься в надлишку. Далі мінерал із заміненими іонами виводиться через шлунково-кишковий тракт з організму. Таким чином, використання смектиту може запобігати порушенням мінерального обміну, які відіграють важливу патогенетичну роль при дуже багатьох захворюваннях [47, 48].

Смектит – це природний полікомпонентний комплекс мінералів, які займають важливе місце в підтримці життя. Багато мінеральних елементів, що містяться в смектиті, належать до групи біофільних мінералів, що беруть участь у ряді життєвих процесів як обов'язкові складові ферментів, гормонів, вітамінів та ін.

Важливе місце серед мінералів смектиту займає кремній, який належить до есенціальних для людини елементів. Попри те, що кремній є одним з найбільш поширених у земній корі хімічних елементів, у звичайних умовах він засвоюється організмом людини в дуже малих кількостях [45].

В онтогенезі людини найбільша концентрація кремнію міститься в плоді, причому на початкових етапах його розвитку [44]. Це свідчить про важливу роль кремнію у формуванні організму. До моменту народження дитини концентрація кремнію в організмі поступово знижується. Кількість кремнію також зменшується в процесі старіння організму. Це призводить до підвищення розвитку гіперхолестеринемії і іншим формам патології, що свідчить про важливість використання препаратів, які містять кремній, в геронтології.

Особливо багаті кремнієм сполучні тканини, шкіра, кістки, емаль зубів, волосся, легені, щитовидна залоза, гіпофіз і надниркові залози. В епітелії шкіри кремній хімічно пов'язаний з кератином і разом з сіркою з'єднує макромолекули цього білка поперечними містками, підвищуючи тим самим його хімічну і механічну стійкість, а також непроникність для рідин. У кровоносних судинах кремній знаходиться голов-

ним чином в еластині і перешкоджає відкладенню ліпідів, нормалізує проникність стінок і підвищує їх еластичність [45, 47].

Встановлено, що в місцях перелому кісток при утворенні колагенових фібрил й інтенсивному клітинному розростанні вміст кремнію збільшується майже в 50 разів. Тому хворі з ушкодженнями такого характеру особливо потребують препаратів, що містять кремній [44].

Вагітні жінки, матері, що годують, і діти більше всіх потребують кремнію. Порушення кремнієвого обміну у дітей веде до анемії, рахіту й інших захворювань [41, 45].

Перетворення неорганічної форми кремнію глинистих мінералів на органічні сполуки відбувається в шлунково-кишковому тракті людини під дією ферменту силікази. Висока вірогідність, що в трансформації мінерального кремнію в органічну форму бере участь мікробіота. Той факт, що деякі бактерії здатні витягати неорганічний кремній з мінералів і використати його у своєму метаболізмі, відомий давно [13, 46, 49]. Такі мікроорганізми можуть бути присутніми і у складі багатовидових біоценозів травного тракту людини.

Безпека смектитів для здоров'я людини підтверджена тривалим їх використанням у народній медицині. Смектити відносять до так званих «істівних» мінералів з доведеними антисептичними, протизапальними, антитоксичними властивостями [47, 48].

Упродовж століть, з часів Галена, Авіценни, Гіппократа, Арістотеля, Діоскорида, Плінія, Марко Поло, смектити широко і успішно використовувалися в лікувальній практиці, але з розвитком фармацевтичної галузі використання глинистих мінералів тривалий час залишалося прерогативою народної медицини.

В той же час, у сучасних умовах використання засобів на основі природних смектитів з оздоровчою метою стає все більш актуальним. Аналіз стану здоров'я населення України, особливо дітей, за останнє десятиліття показує значне зростання захворюваності. З цих позицій елімінація з організму шкідливих сполук шляхом використання природних сорбентів і іонообмінних препаратів, серед яких важливе місце займають смектити, є своєчасним і дуже важливим системним підходом до оздоровлення населення, особливо у поєднанні з пробіотикотерапією.

Базуючись на результатах багаторічних досліджень, ми розробили нові дієтичні добавки з властивостями ентеросорбенту серії «Смектовіт®», які являють собою стерильний гель натрієвої або калієвої форми дрібнодисперсної фракції смектиту. Переведення смектиту у форму гелю дозволяє використо-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

увати його найбільш активну і фізіологічно цінну фракцію. Розроблені смектитові препарати поєднують в собі якості ентеросорбенту з високими іонообмінними і адсорбційними властивостями; мультимінерального засобу; цитомукопротектора, що чинить захисну дію на слизові оболонки травного тракту; протектора індигенних мікробіоценозів, що створює умови для оптимізації складу і функцій симбіотичної мікробіоти. Деякі види «Смектовіту» додатково збагачені есенціальними мікроелементами і біологічно активними добавками природного походження, що розширює спектр їх корисних властивостей.

На відміну від сухих глинистих препаратів, «Смектовіт®» – це «живий» мінерал, технологія виготовлення якого дозволяє зберегти найбільш важливі природні властивості смектиту. Гелева форма «Смектовіту» забезпечує хорошу обволікаючу здатність препарату, дозволяє йому вільно розподілятися по поверхні травного тракту, що дає можливість мінералу ефективно взаємодіяти з глікопротеїнами слизу і мікробною біоплівкою. Важливо, що гель смектиту не зв'язує бактерійні клітини, тому не здатний порушувати мікробний баланс у біотопах і викликати метаболічні порушення. Дрібнодисперсна форма смектитового гелю унеможливує ушкодження слизової оболонки і, навпроти, має обволікаючі властивості і сприяє зміцненню слизового бар'єру і мікробної біоплівки. Це визначає безпеку і доцільність застосування дієтичних добавок при запальних захворюваннях ротової порожнини і шлунково-кишкового тракту.

Гель смектиту також успішно використаний у складі нового покоління засобів пробіотичного ряду – мультипробіотиків «Симбітер® форте», які є комплексними препаратами з раціональним поєднанням оздоровчих потенціалів живої біомаси пробіотичних бактерій і гелю смектиту глибокого очищення, а також інших біологічно активних продуктів природного походження. Введення гелю смектиту до складу мультипробіотика раціонально доповнює арсенал його властивостей новими фізіологічними активностями і значно збільшує термін зберігання живого пробіотичного препарату за рахунок протекторної дії на анаеробні бактерії.

На закінчення слід зазначити, що наші знання про структуру, біологічні властивості симбіотичної мікробіоти, а також про її взаємовідносини з організмом людини постійно розширюються. Прогрес наукових знань сприяє модернізації засобів для підтримання та відновлення мікробної екології і розробці нових стратегій їх призначення. Створення інноваційних засобів, що мають спрямовані механізми дії, в перспективі може привести до науково обґрунтованого управління мікробіотою людини. Це дозволить відкри-

ти нові шляхи лікування широкого спектру інфекційних та соматичних захворювань і підтримувати здоров'я у нормальному стані.

Література

1. Широбоков В.П. Биоэтические проблемы использования пробиотиков в медицине / В.П. Широбоков, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Сб. тр. IV Нац. конгресса по биоэтике. – Киев, 2011. – С. 123-128.
2. Широбоков В.П. Микробная экологическая система человека: современная концепция / В.П. Широбоков, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Микробна екологія людини. Сучасні стратегії використання пробіотиків: Зб. праць наук.-практ. конф. – Київ, 2011. – С. 2-15.
3. Янковский Д.С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека / Д.С. Янковский, В.П. Широбоков, Г.С. Дымент. – Киев: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. – 169 с.
4. The role of the gut microbiota in nutrition and health / [H.J. Flint et al.] // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – N 9. – P. 577-589.
5. Sommer F. The gut microbiota – masters of host development and physiology / F. Sommer, F. Backhed // Nat. Rev. Microbiol. – 2013. – Vol. 11, N 4. – P. 227-238.
6. Assessment of microbial diversity in human colonic samples by 16S rDNA sequence analysis / [G.L. Hold, S.E. Pryde, V.J. Russell et al.] // FEMS Microbiol. Ecol. – 2002. – N 39. – P. 33-39.
7. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. / [J. Tap et al.] // Environ. Microbiol. – 2009. – N 11. – P. 2574-2584.
8. Walker A.W. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota / A.W. Walker // ISME J. – 2011. – N 5. – P. 220-230.
9. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function / S. Bengmark // Pharmacol. Res. – 2012. – N 7. – P. 1023-1029.
10. Brenchley J.M. Microbial Translocation Across the GI Tract / J.M. Brenchley, D.C. Douek // Annu. Rev. Immunol. – 2012. – N 30. – P. 149-173.
11. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / [J. Qin et al.] // Nature. – 2010. – N 464. – P. 59-65.
12. Широбоков В.П. Микробний літопис біосфери / В.П. Широбоков, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // Світогляд. – 2010. – №3-4. – С. 34-36.
13. Широбоков В.П. Паралельні світи перетинаються / В.П. Широбоков, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // Світогляд. – 2010. – № 5(25). – С. 18-28.
14. Qlaverie J.M. Viruses take center stage in cellular evolution / J.M. Qlaverie // Genome. – 2006. – N 7. – P. 110.
15. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity / [J.J. Barr, R. Auro, M. Furlan et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2013. – P. 234-236.
16. Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection / [S. Cunningham-Rundles, S. Ahrne, R. Johann-Liang et al.] // Nutrients. – 2011. – N 3. – P. 1042-1070.
17. Широбоков В.П. Новые стратегии в области создания и клинического использования пробиотиков / В.П. Широбоков, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Вісник фармакології та фармації. – 2010. – № 2. – С. 18-30.

18. Янковський Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Дымонт. – Киев: Червона Рута-Турс, 2008. – 552 с.
19. Янковський Д.С. Особенности отечественных мультипробиотиков / Д.С. Янковский, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымонт // Современная педиатрия. – 2009. – № 3 (25). – С. 79-84.
20. Янковський Д.С. Место дисбиоза в патологии человека / Д.С. Янковский, Р.А. Моисеенко, Г.С. Дымонт // Современная педиатрия. – 2010. – № 1 (29). – С. 154-167.
21. Дисбиозы и современные подходы к их профилактике / [Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Р.А. Моисеенко и др.] // Современная педиатрия. – 2010. – № 3 (31). – С. 143-151.
22. Современные возможности профилактики дисбиозов у детей и взрослых / [Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Р.А. Моисеенко и др.] // Профілактична медицина. – 2010. – № 4. – С. 69-76.
29. Bested A.C. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part II – contemporary contextual research / A.C. Bested, A.C. Logan, E.M. Selhub // Gut Pathog. – 2013. – N 5. – P. 3-7.
30. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut / M. Maes, M. Kubera, J.C. Leunis, M. Berk // J. Affect. Disord. – 2012. – N 141. – P. 55-62.
31. Probiotics meliorate recurrent Th1-mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF-beta-bearing regulatory cells / [C. Di Giacinto, M. Marinario, M. Sanchez et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, N 6. – P. 3237-3246.
32. Taverniti V. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept) / V. Taverniti, S. Guglielmetti // Genes Nutr. – 2011. – Vol. 6, N 3. – P. 261-274.
33. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease / Z. QuanToh, A. Anzela, M.L.K. Tang, P.V. Licciardi // Frontiers in pharmacology. – 2012. – Vol. 9, N 6. – P. 533-548.
34. Videlock E.J. Meta-analysis: Probiotics in Antibiotic-Associated Diarrhoea / E.J. Videlock, F. Cremonini // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2012. – Vol. 35, N 12. – P. 1355-1369.
35. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases / [L. Agerholm-Larsen, A. Raben, N. Haulrik et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2000. – N 54. – P. 288-297.
36. Cholesterol lowering with bile salt hydrolase-active probiotic bacteria, mechanism of action, clinical evidence, and future direction for heart health applications. / M.L.ones, C. Tomaro-Duchesneau, C.J. Martoni, S. Prakash // Expert. Opin. Biol. Ther. – 2013. – N 28. – P. 1156-1168.
37. Evaluation of clinical safety and tolerance of a Lactobacillus reuteri NCIMB 30242 supplement capsule: a randomized control trial / [M.L. Jones, C.J. Martoni, E. Di Pietro et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2012. – N 63. – P. 313-320.
38. Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active Lactobacillus reuteri NCIMB 30243 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults / M.L. Jones, C.J. Martoni, M. Parent, S. Prakash // Br. J. Nutr. – 2012. – N 107. – P. 1505-1513.
39. Lactobacillus acidophilus CHO-220 and inulin reduced plasma total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol via alteration of lipid transporters / L.G. Ooi, R. Ahmad, K.H. Yuen, M.T. Liong // J. Dairy Sci. – 2010. – N 93. – P. 5048-5058.
40. Schaafsma G. The Functional Drinks Prophecy / G. Schaafsma, R. Korstanje // World Food Ingredients. – 2004. – N 3. – P. 44-48.
41. Артеменко П.Д. Современные медико-биологические проблемы использования минеральных и органических энтеросорбентов в качестве компонентов биологически активных добавок к пище / П.Д. Артеменко, А.В. Посохова, Г.А. Тарасенко // Тихоокеанский мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 29-32.
42. Мазанкова Л.Н. Энтеросорбентные препараты / Л.Н. Мазанкова // Фармакотерапия в детской гастроэнтерологии. – М.: Медицина, 1998. – С. 128-135.
43. Учайкин В.Ф. Энтеросорбция – эффективный метод этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций / В.Ф. Учайкин, А.А. Новокшонов, Н.В. Соколова // Детские инфекции. – 2005. – № 3. – С. 39-43.
44. Воронков Г. Биокремнеорганическая химия: достижения, проблемы, перспективы // <http://www.ras.ru/>.
45. Кузнецов В.Н. Литофагия / В.Н. Кузнецов // Биология. – 2001. – № 5. – С. 1-8.
46. Ширококов В.П. Ліофілізація ентеровірусів та їх бентонітових варіантів / В.П. Ширококов, В.В. Бобир // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11. – № 2. – С. 24-27.
47. Ширококов В.П. Світ глини і здоров'я людини / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // Світогляд. – 2012. – № 2 (34). – С. 6-17.
48. Ширококов В.П. На зорі зародження життя: роль глинистих мінералів / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // Світогляд. – 2013. – № 1 (39). – С. 58-65.
49. Ширококов В.П. Перспективы использования бентонита при создании нового вида мультипробиотиков / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент // Современная педиатрия. – 2008. – № 4 (21). – С. 143-154.

HUMAN MICROBIOM AND MODERN METHODS OF ITS SANITATION

V.P. Shyrobokov, D.S. Yankovsky, H.S. Dyment

SUMMARY. *A review is sanctified to the questions of microbial ecology of man and use in medicine of facilities for making healthy of microbiom. Modern data over are brought, touching composition and functional activity of physiological microbiota of man, and also influence of the changed microbiom on development of pathology. The analysis of results of researches of efficiency of facilities of probiotic row is conducted in treatment of patients with the different form of pathology. Description of modern facilities of probiotic therapy is presented. The special attention is spared to expediency of the complex use of probiotics and enterosorbents among that particular interest is caused by smectite.*

Key words: *microbiom, microbiota, probiotic, smectite, enterosorbent, silicon, multyprobiotic.*

Отримано 2.04.2014 р.

Т.В. Покровська

ХРОНІЧНА ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ – АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Узагальнені дані літератури та власні дослідження автора, що стосуються актуальних питань хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції (EBV-інфекції): етіології, епідеміології, патогенезу, специфічної лабораторної діагностики, особливостей клінічного перебігу, рекомендацій щодо лікування.

Ключові слова: Епштейна-Барр вірусна інфекція, етіологія, патогенез, лікування.

Протягом останніх десятиліть спостерігається ріст захворюваності, спричиненої герпесвірусами, у тому числі вітряної віспи, цитомегаловірусної інфекції, Епштейна-Барр вірусної інфекції. Більш повільний епідемічний процес, порівняно з ГРВІ, різні механізми і шляхи передачі інфекції, тривала персистенція герпесвірусів в організмі людини передбачає високий рівень ураження людської популяції вірусами цієї родини. При цьому, у людей із нормальною функцією імунної системи персистенція вірусів безсимптомна, але будь-яка причина, яка призводить до імуносупресії, здатна провокувати розвиток численних клінічних проявів хвороби, у тому числі і з летальними наслідками [1-3].

Мета роботи – підвищити інформованість практичних лікарів стосовно етіології, епідеміології, патогенезу, клінічного перебігу, лабораторної діагностики, лікування хронічної EBV-інфекції.

Особливості вірусу. Епштейна-Барр вірус (англ. – Epstein-Barr virus, EBV) займає важливе місце в структурі інфекційних уражень, є достатньо поширеним в людській популяції, ним інфіковано майже 90-100 % дорослого населення і від 50 до 80 % – дитячого.

EBV належить до підродини *γ-herpesviridae*, родини *Herpesviridae*. Його особливістю є здатність реплікуватися і персистувати в В-лімфоцитах (основні клітини-мішені), не викликаючи при цьому лізису уражених клітин. Вірус не елімінується із організму людини, тропний до лімфоїдної і ретикулярної тканин, спричиняє своєрідний імунопатологічний процес, що робить подібним EBV з вірусом імунodefіциту людини [4].

EBV складається із суперкапсиду, нуклеокапсиду кубічної форми і двоспінальної ДНК. У даний час відомо 4 групи імуногенних протеїнів, визначення антитіл до яких дає можливість диференціювати стадію інфекції:

1. Ранній антиген (англ. – *early antigen*, EA) з'являється першим у відповідь на інфікування і першим зникає (через 4-6 тижнів).

2. Вірусний капсидний антиген (англ. – *viral capsid antigen*, VCA) з'являється при первинній або реактивованій інфекції.

3. Епштейна-Барр ядерний антиген (англ. – *Epstein-Barr nuclear antigen*, EBNA) є маркером імунної пам'яті після одужання (з'являється через 6 міс. після інфікування і зберігається пожиттєво).

4. Латентний мембранний білок (англ. – *latent membrane protein*, LMP) свідчить про приховану або персистуючу інфекцію.

Епідеміологія. Джерелом Епштейна-Барр вірусної інфекції є хворий у гострій стадії захворювання, пацієнт з реактивацією хронічної інфекції, при якій тривалість епідемічно небезпечного періоду не обмежена, а також вірусоносії [5, 6].

Передача збудника відбувається повітряно-краплинним шляхом, фактор передачі – контамінована вірусом слина. Вірус виділяється в слину в продромальному періоді, в періоді розпалу хвороби і в періоді реконвалесценції до 6 міс. [5]. Допускається можливість контактного, аліментарного, вертикального, парентерального і трансфузійного шляхів поширення інфекції.

Патогенез. Відповідно до сучасних уявлень, в патогенезі EBV-інфекції можна виділити 7 фаз: 1) проникнення збудника (інкубаційний період); 2) лімфогенний занос збудника у регіонарні лімфатичні вузли, печінку, селезінку з наступною їх гіперплазією (первинна репродукція і накопичення збудника); 3) вірусемія з генералізацією EBV і системною реакцією лімфоїдної тканини; 4) інфекційно-алергічна фаза (розпал хвороби); 5) системне ураження лімфатичних вузлів, печінки, селезінки, трансформація В-

лімфоцитів в атипіві мононуклеари; 6) імунна перебудова: період згасання симптомів з можливою персистенцією; 7) продуктивна імунна відповідь (звільнення організму від EBV, одужання) або імунна відповідь знижена (персистенція EBV, автосенсибілізація, хронізація, розвиток лімфопроліферативного синдрому, лімфоми) або імунна відповідь занадто активна (фатальний ІМ або проліферація) [1, 3, 4, 7, 8].

Вхідними воротами для збудника ІМ виявляються верхні дихальні шляхи. Первинно вірус уражає піднебінні і носоглоткові мигдалики, в яких відбувається масивна реплікація збудника [9]. Проникаючи у лімфатичні вузли, печінку і селезінку, вірус викликає гіперпластичний процес у цих органах, що супроводжується проліферацією лімфоїдних і ретикулогістіоцитарних елементів з виходом їх до крові. Вірусні частинки містяться і продукуються в В-лімфоцитах. Уражені клітини набувають безсмертя (стають іморталізованими) і вірус знаходиться в них в інтегрованому стані [9, 10]. Це означає, що вірус не розмножується, не продукує своїх антигенів і не викликає ушкоджуючої дії на інфіковану клітину. З іншого боку, ці клітини не елімінуються захистними механізмами.

Імунопатогенез EBV-інфекції. EBV-інфекція належить до хвороб імунної системи не тільки тому, що запускається каскад послідовних імунопатологічних реакцій, але включаються багатоланцюгові захисні механізми: утворення специфічних антитіл, лізис заражених клітин, опосередкований цитотоксичними Т-лімфоцитами (ЦТЛ) і HLA-обмеженими клітинами [11]. Неспецифічний захист представлений гуморальними (система комплемента, інтерферон) і клітинними (макрофаги, натуральні кілери – NK-клітини) механізмами, які здатні подавляти, затримувати або знижувати реплікацію вірусу на ранніх етапах розвитку патологічного процесу [12].

У системі регуляції Т-клітини займають особливе місце, завдяки своїй здатності розпізнавати антиген і взаємодіяти в подальшому з клітинами-ефекторами, представленими гранулоцитами, макрофагами тощо. Згідно власних досліджень виявлено, що в періоді загострення хронічної EBV-інфекції розвивається своєрідний імунопатологічний комплекс, який перебігає з ознаками дефіциту Т-лімфоцитарної ланки імунної системи. Спостерігалось кількісне зменшення популяції CD3⁺- і CD4⁺-лімфоцитів, які володіють хелперно-індукторними властивостями, CD8⁺-лімфоцитів, які володіють супресорно-цитотоксичним ефектом у підлітків і у дорослих пацієнтів, порівняно зі здоровими особами. Відмічена вірогідно вища кількість CD16⁺/56⁺ – натуральних кілерних клітин, порівняно із здоровими особами, що, ймовірно, вказує на тривалу персистенцію вірусу в організмі [13].

При формуванні хронічного процесу у дітей виявляється зниження числа CD4⁺-лімфоцитів, підвищення ЦІК, зниження EBV-специфічної Т-клітинної цитотоксичності і зниження секреції імуноглобулінів, а також зменшення активності натуральних кілерів (CD16⁺), що сприяє довготривалому зберіганню вірусної репродукції [14].

Ці зміни корелюють з підвищеним рівнем деяких цитокінів (IL-4, IL-10, IL-5) і кількості інтерферону-γ (IFN-γ), зниженням рівня інтерферону-α (IFN-α) при хронічній EBV-інфекції [13].

Патогенетична роль інтерлейкінів у патогенезі вірусних інфекцій.

Цитокіни – самостійна система регуляції окремих нормальних фізіологічних функцій організму [15]. У літературі відсутні систематизовані дані щодо цитокінового профілю при хронічній EBV-інфекції. Власне цитокіновий статус є основною характеристикою Т-клітинної імунної відповіді. Ранні цитокінові реакції можна розглядати як швидку відповідь організму на вірусне інфікування. Класичним прикладом ранньої цитокінової реакції слугує продукція IFN-α, яка спостерігається одразу після інфікування клітини [12, 16-18].

Результати власних досліджень цитокінового статусу показали, що у хворих на хронічну EBV-інфекцію є неадекватна цитокінова відповідь у фазі загострення, яка характеризується недостатньою активацією синтезу прозапальних цитокінів IFN-α та IL-2 при посиленій секреції антизапальних цитокінів Th-2 типу IL-4 та IL-10, що є відображенням недостатності реакцій клітинного протівірусного імунітету, а відтак сприяє пролонгації персистенції EBV [18].

В останній час в іноземній літературі багато робіт по вивченню впливу IL-10 на патогенез EBV-зв'язаних лімфопроліферативних хвороб. Виявлено, що EBV має генетичний елемент, який є високо гомологічним до гену IL-10 людини і розділяє більшість його функцій [14, 18].

Клініка. Хронічна EBV-інфекція характеризується тривалим рецидивним перебігом. Хворих турбує слабкість, пітливість, нерідко біль у м'язах і суглобах, наявність шкірних висипань, кашель, дискомфорт у горлі, затруднене носове дихання, біль і відчуття тяжкості в правому підребер'ї, біль голови, головокружіння, емоційна лабільність, депресивні порушення, зниження пам'яті, уваги, інтелекту. Часто зберігається субфебрильна температура тіла, збільшення лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалія різного ступеня виразності. Нерідко ця симптоматика має хвилеподібний характер [9, 10, 19].

Окрім вищеописаних скарг мають місце маркери вторинного імунодефіциту у вигляді нехарактерних

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

раніше для пацієнтів частих інфекцій дихальних шляхів, шкіри, шлунково-кишкового тракту, геніталій, які на фоні лікування повністю не проходять або рецидивують. Характерними виявляються стійкість і тривалість симптоматики – від 6 міс. і довше.

У пацієнтів з вираженою імунною недостатністю можливе виникнення генералізованих форм EBV-інфекції з ураженням центральної і периферичної нервової систем (розвиток менінгіту, енцефаліту, мозочкової атаксії, полірадикулонейропатії, міоклонічного синдрому), а також ураження інших внутрішніх органів (розвиток міокардиту, гломерулонефриту, інтерстиційного пневмоніту, тяжких форм гепатиту, гострого панкреатиту). Генералізовані форми EBV-інфекції можуть закінчуватися летально.

Клініко-патогенетичні дослідження EBV-інфекції останніх десятиріч лягли в основу класифікації S.E. Straus (1988) з доповненнями M. Okano (1991, 2005), Крамарева С.О. (2010, 2011) [2, 12, 20, 21].

Відповідно до цієї класифікації розрізняють типові (інфекційний мононуклеоз) і атипові клінічні форми гострої EBV-інфекції, а також клінічні форми хронічної EBV-інфекції: власне хронічна EBV-інфекція (*CEBV – chronic Epstein-Barr virus infection*), хронічна активна EBV-інфекція (*CAEBV – chronic active Epstein-Barr virus infection*) і тяжка хронічна активна EBV-інфекція (*SCAEBV – severe chronic active Epstein-Barr virus infection*), яка реєструється переважно у дітей [21, 22].

Специфічна лабораторна діагностика. Лабораторна діагностика дозволяє диференціювати різні варіанти перебігу гострої, латентної і хронічної EBV-інфекції між собою, для чого слід використовувати:

- серологічне обстеження на маркери EBV: знання термінів появи антигенів і виявлення антитіл до них дають можливість діагностувати серологічну гостру, недавно перенесену і хронічну EBV-інфекцію. Виявлення VCA-IgM, EA-D-IgG і гетерофільних антитіл характерно для гострої фази інфекції. Виявлення VCA-IgG і EBNA-IgG характерні для періоду реконвалесценції або персистуючої інфекції [23-26];

- виявлення за допомогою ПЛР ДНК вірусу в різних біологічних матеріалах;

- імунологічне обстеження (стан системи інтерферонів, вміст CD4⁺, CD8⁺ і CD16⁺ лімфоцитів, рівень основних класів імуноглобулінів, показники системи фагоцитозу).

Принципи лікування хронічної EBV-інфекції.

Лікування хронічної EBV-інфекції являє собою складну і далеку від свого вирішення задачу. На сьогодні не існує єдиного підходу до противірусної терапії, хоча є ряд специфічних препаратів, що застосовуються для

лікування хронічної форми EBV-інфекції: ацикловір, валацикловір, ганцикловір, фамцикловір, фоскарнет, інозину пранобекс, протекфлазид, флавозид, препарати інтерферонів, індуктори інтерферонів. Ефективність ацикловіру при EBV-інфекції остаточно не доведена. Є повідомлення, що при терапії EBV-інфекції ацикловіром рівень вірусної реплікації знижується, але повертається до вихідного рівня після припинення лікування [27, 28].

Протекфлазид має високу антивірусну активність, імунокорегуючий ефект, апоптозомодуючу дію. Імунокорегуючий ефект протекфлазиду реалізується за рахунок збільшення продукції ендogenous α - та γ -IFN, що сприяє нормалізації показників клітинного і гуморального імунітету. У педіатрії використовується препарат флавозид [27].

У лікуванні хронічної EBV-інфекції використовують препарати рекомбінантного IFN- α [29, 30]. Препарати IFN розглядаються, перш за все, в якості імуномодуляторів, проте Ф.І. Ершов (1996) зауважує, що монотерапія IFN- α може мати невисоку ефективність у зв'язку з циркуляцією недостатньої кількості специфічних антитіл або низькою авідністю антитіл до вірусу [29].

В.Е. Казмірчук (2002) вважає, що терапія лафероном у комбінації з імуноглобуліном із підвищеним титром антитіл до EBV приводить до пригнічення вірусної реплікації і зменшує клінічні прояви інфекції, знижує підвищений рівень IL-10 у сироватці крові [31].

Ліпоферон – ліпосомальний препарат для орального застосування. Серед активних субстанцій препарату – IFN людський рекомбінантний α -2b, вітамін Е і аскорбінова кислота. За рахунок вмісту IFN ліпоферон має противірусну, імуномодуючу, антипроліферативну дію, а разом з вітаміном Е (антиоксидантом) підсилюється противірусна дія препарату. Встановлено, що при легкому перебігу хвороби призначення інтерферонотерапії недоцільно.

Альтернативу препаратам рекомбінантного інтерферону- α складають синтетичні інтерфероногени, які не володіють антигенністю. Одноразове введення індукторів IFN забезпечує відносно довготривалу циркуляцію IFN на терапевтичному рівні. До цієї групи препаратів належить неовір, який володіє противірусною, протизапальною і імуномодуючою дією [32, 33]. Циклоферон – м'який імуномодулятор, його побічні ефекти мінімальні, він ініціює вироблення в організмі стільки IFN- γ , скільки потрібно для імуномодуляції.

У даний час терапія EBV-інфекції залишається переважно симптоматичною і патогенетичною. Питання щодо призначення антибіотиків лишається

спірним. Антибіотики призначають для пригнічення бактерійної флори, при масивних нальотах на мигдаликах, запальних процесах в рото- та носоглотці, особливо дітям до 3 років [34, 35]. Інші дослідники, враховуючи покращення показників клінічного перебігу хвороби (зменшення тривалості гарячки, гепатоспленомегалії, поліаденіту, гострого тонзиліту), рекомендують терапію глюкокортикоїдами, особливо у ранні терміни при середньотяжкому і тяжкому перебігу [34-36]. Вони призводять до пригнічення синтезу прозапальних цитокінів, зниження активності імунної відповіді, лімфопенії і депресії клітинних імунологічних реакцій [37].

Таким чином, аналіз джерел літератури показав, що EBV-інфекція залишається актуальною проблемою для різних галузей медицини, до вирішення якої треба підходити комплексно. Лікування хронічної EBV-інфекції, особливо у дітей, являє собою складну задачу. Для зменшення діагностичних помилок необхідно ширше використовувати специфічні серологічні і молекулярно-генетичні методи обстеження, особливо при проведенні верифікації хронічного перебігу і нетипових проявів EBV-інфекції з метою виключення інших патологічних станів як інфекційного, так і неінфекційного походження. Оскільки при хронічній EBV-інфекції порушуються ключові механізми імунологічного контролю проліферації інфікованих вірусом клітин, лікарів має насторожувати низький рівень IFN- α в сироватці крові пацієнтів і підвищений вміст IL-4, IL-10 під час лікування і через 6 міс. після виписки зі стаціонару в плані розвитку у подальшому не тільки імунodefіцитних станів, але і лімфопроліферативних захворювань.

Література

1. Крамарев С.А. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: клинические проявления, диагностика, лечение с использованием препарата Липоферон / С.А. Крамарев, О.В. Выговская // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 9-10. – С. 26-32.
2. Малий В.П. Герпесвирусные инфекции (клиника, диагностика и терапия): учебное пособие / В.П. Малий. – Х.: Прапор, 2008. – 207 с.
3. Казмирчук В.Е. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна-Барр вирусом / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 2. – С. 30-36.
4. Murray P.G. The role the Epstein-Barr virus in human disease / P.G. Murray, L.S. Young // J. Frontiers Bioscience. – 2007. – Vol. 7. – P. 519-540.
5. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби / Ж.І. Возіанова. – К.: Здоров'я, 2001. – Т. 1. – С. 171-188.
6. Волоха А.П. Епштейн-Барр вірусна інфекція у дітей / А.П. Волоха, Л.І. Чернишова // Сучасні інфекції. – 2003. – № 4. – С. 79-93.
7. Schooley R.T. Epstein-Barr virus infection / R.T. Schooley. – 23-rd. ed. – Goldman: Cecil Medicine, 2007. – P. 360-366.
8. Junker A.K. Epstein-Barr virus / A.K. Junker // Pediatrics in Review. – 2005. – Vol. 26. – P. 79-85.
9. Краснов В.В. Инфекционный мононуклеоз. Клиника, диагностика, современные принципы лечения: учебное пособие / В.В. Краснов. – СПб, 2003. – 43 с.
10. Сарычев А.М. Особенности клинических проявлений и иммунопатогенеза хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.М. Сарычев. – Ростов-на-Дону, 2005. – 23 с.
11. Straus S.E. The chronic mononucleosis syndrome // J. Infect. Dis. – 1988. – Vol. 157, N 3. – P. 405-412.
12. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М.: МИА, 2003. – 604 с.
13. Покровська Т.В. Особливості фенотипічного спектру лімфоцитів у хворих на гостру та хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію / Т.В. Покровська, О.М. Зінчук // Вісник морфології. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 624-628.
14. Родионова О.В. Клинико-вирусологические параллели тяжести течения инфекционного мононуклеоза у детей / О.В. Родионова, А.А.Букина, О.А. Аксенов // Актуальные вопросы детской инфектологии: материалы XXII научн.-практ. конф. – СПб, 2000. – С. 51-56.
15. Кашуба Э.А. Клинико-иммунологическая характеристика инфекционного мононуклеоза у детей / Э.А. Кашуба // Материалы науч.-практ. конф. и VIII съезда итало-росс. общества по инфекционным болезням в клинической медицине. – СПб, 2002. – С. 154-155.
16. Клиническое значение иммунологических маркеров ВЕБ-инфекции при инфекционном мононуклеозе у детей / [Л.М. Куртасова, И.А. Ольховский, Е.Ю. Якунина и др.] // Клин. лабор. диагностика. – 2005. – № 12. – С. 44-46.
17. Regulation by endogenous IL-10 of the expression of NO-synthase induced after ligation of CD 23 in human monocytes / [N. Dugas, M. Palacios-Calender, B. Dugas et al.] // Cytokines. – 1998. – N 10. – P. 680-689.
18. Покровська Т.В. Цитокіновий баланс у пацієнтів на гостру і хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію / Т.В. Покровська, В.В. Чоп'як // Імунологія та алергологія. – 2008. – № 2. – С. 120-124.
19. Перадзе Х.Д. Клинико-лабораторные особенности острых и хронических форм Эпштейна-Барр вирусной инфекции (инфекционного мононуклеоза) у подростков и лиц молодого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Х.Д. Перадзе. – СПб, 2003. – 21 с.
20. Bingler M.A. Chronic high Epstein-Barr viral load state and risk for late-onset posttransplant lymphoproliferative disease. lymphoma in children / M.A. Bingler, B.S. Feingold, A. Miller // Amer. J. Transplant. – 2008. – Vol. 8, N 2. – P. 442-445.
21. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome / [M. Okano, S. Matsumoto, T. Osato et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 1991. – Vol. 4, N 2. – P. 129-135.
22. Kimura H. Virologic characteristics of chronic active EBV infection / K. Hiroshi, Yo Hoshino // Blood. – 2001. – Vol. 98, N 2. – P. 280-286.
23. Akiniko Maeda. Persistently high Epstein-Barr virus loads in peripheral blood lymphocytes from patients with chronic active EBV infection / Maeda Akiniko, Hiroshi Wakiguchi // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 179, N 4. – P. 1012-1015.
24. Андреева А.А. Клинико-иммунологические особенности течения инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр ви-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

русной этиологии у детей и иммунокоррекция кипфероном: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Андреева. – Красноярс, 2006. – 24 с.

25. Боковой А.Г. Современные проблемы клиники, диагностики и лечения герпесвирусных инфекций у детей: метод. указ. для студентов мед. вузов, ординаторов и врачей / А.Г. Боковой, М.Э. Таратина. – М., 2006. – С. 22-30.

26. Клиническое значение молекулярно-генетических и серологических исследований в диагностике инфекционного мононуклеоза / [Н.А. Прохорова, Е.В. Волчкова, Г.В. Михайловская и др.] // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 17-20.

27. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / [И.К. Малышенкова, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания и др.] // Нов. медицины и фармации. – 2007. – №13 (219). – С. 20-21.

28. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей / В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Мошетова, Г.М. Чернакова. – СПб. – М., 2004. – 168 с.

29. 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.

30. Зборовская А.А. Эффективность рекомбинантного интерферона в терапии хронической ВЭБ-инфекции у детей с онкопатологией / А.А. Зборовская, О.В. Алейникова, Н.Д. Коломиец // Достижения мед. науки Белоруссии. – 1999. – № 3. – С. 12-14.

31. Епштейн-Барр вірусна інфекція. Імунопатогенез. Клініка. Лікування: Метод. реком. / За ред. В.Є. Казмірчук. – К., 2004. – 28 с.

32. Хаитов Р.М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2005. – № 5. – С. 4-7.

33. Харченко Ю.П. Імунокорекція при інфекційному мононуклеозі у дітей / Ю.П. Харченко, А.М. Михайлова, І.В. Юрчен-

ко // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб: матеріали наук.-практ. конф. – Тернопіль, 2005. – С. 95-97.

34. Живиця Л.В. Особливості сучасного перебігу і терапії інфекційного мононуклеозу / Л.В. Живиця, Г.Ф. Пономаренко, О.А. Бурий // Нейроінфекції. Інші інфекційні хвороби: матеріали наук.-практ. конф. – Х., 2001. – С. 210-211.

35. Журбіна А.І. Особливості діагностики та лікування інфекційного мононуклеозу / А.І. Журбіна // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Тернопіль, 2004. – С. 79-81.

36. Краснова Е.И. Клиника и диагностика инфекционного мононуклеоза у детей грудного возраста / Е.И. Краснова, А.В. Васюнин, Н.А. Никифорова // Детские инфекции. – 2004. – № 1. – С. 6-10.

37. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: Гэотар-мед, 2001. – 324 с.

CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION – ACTUAL QUESTIONS

T.V. Pokrovskaya

SUMMARY. Literature data and personal research are summarized in the article. The actual questions of Epstein-Barr viral infection: ethiology, epidemiology, pathogenesis, specific laboratory diagnostics, features of clinic course and recommendations of threatening are considered.

Key words: EBV-infection, ethiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, threatening.

Отримано 14.03.2014 р.

© Возна Х.І., Москалюк В.Д., 2014
УДК 616.1-02:[616.98:578.828 ВІЛ-085

Х.І. Возна, В.Д. Москалюк

СТРУКТУРА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ

Буковинський державний медичний університет

Розглянуто найбільш типові ураження серцево-судинної системи у ВІЛ-інфікованих хворих: периміо- та ендокардити, ішемічна хвороба серця, аритмії, легенева гіпертензія та злоякісні новоутворення. Описано основні патогенетичні механізми розвитку таких ускладнень.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, антиретровірусна терапія, ураження серцево-судинної системи.

Останні досягнення в галузі знань про вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), а також поява ефективної

антиретровірусної терапії сприяють зростанню тривалості життя ВІЛ-інфікованих [1-8]. Проте спостерігаються такі раніше незвичні для цього захворювання прояви, як серцево-судинні ускладнення. Зараз вже очевидно, що залучення серця до патологічного процесу у ВІЛ-позитивних пацієнтів є відносно поширеним і пов'язане з підвищенням рівня захворюваності та смертності [1, 2, 4, 5, 9-12].

Вперше ураження серця при ВІЛ-інфекції/СНІДі було описане в 1983 р., коли виявили саркому Капоші міокарда при розтині [1-3]. З тих пір було кілька повідомлень, що вказували на зв'язок між ВІЛ-інфекцією і захворюваннями серця.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), асоційовані з ВІЛ-інфекцією, є багатофакторними і можуть бути спричинені самим вірусом, опортуністичними інфекціями, новоутвореннями [1-3, 9, 13]. Останні дані показали, що сама ВІЛ-інфекція посилює додаткові проатерогенні механізми, пов'язані з імунною активацією, запаленням, коагуляцією, а також змінами рівнів ліпопротеїдів (наприклад, ліпопротеїдів високої щільності). Деякі з цих механізмів послаблюються, хоча не повністю, з початком антиретровірусної терапії (АРТ), що пов'язано з пригніченням реплікації ВІЛ. Проте АРТ також може і збільшити ризик розвитку ССЗ [4]. Немає сумнівів, що використання високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) для забезпечення адекватного зниження вірусного навантаження має важливе значення для успішного клінічного лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але досвід показує, що такі пацієнти мають підвищений ризик дисліпідемії, ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда, особливо якщо режим ВААРТ містить інгібітор протеази [1, 9, 14-16].

Огляд літератури із зазначеної проблематики дає можливість зробити висновок про те, що поширеність ураження серця у ВІЛ-інфікованих хворих перебуває в діапазоні між 28 і 73 % [3, 13]. У той же час, інші дослідження, що ґрунтуються на автопсії, показують дещо менший відсоток – від 10 до 53 % [1].

У загальному, клінічні прояви ураження серцево-судинної системи у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією на початкових стадіях є незначними. Симптоми, як правило, неспецифічні, найбільш поширеним є задишка, якій або не надають значення, або приписують легенеvim захворюванням та опортуністичним інфекціям [2].

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів може вражатися будь-яка зі структур серця, включаючи перикард, міокард та ендокард. Крім того, спостерігається легенева гіпертензія, злоякісні новоутворення та ураження серця внаслідок токсичної дії наркотиків та лікарських засобів [1-3, 9, 11, 13].

Захворювання перикарда

У ВІЛ-інфікованих хворих спостерігаються різні клінічні прояви ураження перикарду, включаючи безсимптомний ексудативний перикардит, який виявляють при виконанні рутинної ЕхоКГ, тампонаду серця, і, рідко, констриктивний перикардит [3, 9, 11].

Згідно повідомлень зарубіжних вчених, поширеність ексудативного перикардиту серед хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД складає від 21 до 38 % [1-3, 5, 11], в той час як до початку використання ВААРТ вона складала від 5 до 46 % із щорічною частотою захворюваності на перикардит 11-17 % [1, 5, 12, 15, 17, 18]. До 80 % випадків ВІЛ-асоційованого ексудативного перикардиту характеризується легким клінічним перебігом із незначними гемодинамічними змінами, часто спонтанно регресує. Проте можливий розвиток й великого випоту, що призводить до тампонади серця [1-3, 15], яка, за даними літератури, щорічно реєструється у 9 % ВІЛ-інфікованих хворих [2, 11].

Вважається, що ексудативний перикардит у ВІЛ-інфікованих пацієнтів може бути маркером тяжкої імунної недостатності, оскільки пов'язаний з низьким рівнем CD4. Виявлення безсимптомного перикардиту може сигналізувати про більш значну імунну дисфункцію, незважаючи на відносно нормальний рівень клітин CD4 [2].

У більшості ВІЛ-інфікованих пацієнтів причину перикардиту не ідентифікують (ідіопатичний перикардит) [2, 3, 5, 17]. Найбільш діагностованими причинами виступають опортуністичні інфекції та новоутворення [1, 2, 5, 12, 18, 19]. За даними літератури, найчастіше перикардит спричиняють *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*, *Rhodococcus equi* та *Chlamydia trachomatis*. Мікобактерії туберкульозу також є частою причиною, особливо це є актуальним для України, де спостерігається висока частота даної коморбідної патології. Іншими інфекційними причинами виступають *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, цитомегаловірус та вірус простого герпесу. Злоякісні новоутворення, що спричиняють перикардит, представлені лімфомою, аденокарциномою і саркомою Капоші [1, 5, 17, 19].

Спонтанне одужання при перикардіальному випоті спостерігається в 42 % випадків. Проте, не дивлячись на те, що більшість випотів невеликі та безсимптомні, виживання у таких хворих нижче порівняно з таким у групі без випоту: 36 проти 93 % протягом 6 місяців спостереження [2, 5, 11, 18]. Тому для виявлення випотів рекомендовано проводити ЕКГ та ЕхоКГ-скринінг на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції, особ-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, саркомою Капоші, туберкульозом та легеневою інфекцією.

ВІЛ-інфекція повинна бути включена в диференційну діагностику перикардитів (особливо ексудативних) неясної етіології.

Ураження міокарда

Ураження міокарда у ВІЛ-інфікованих хворих може проявлятися у вигляді міокардиту, дилатаційної кардіоміопатії або ізольованої дисфункції лівого чи правого шлуночка. Поширеність захворювання серцевого м'язу у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, як повідомляється в літературі, досягає 15 %. Ураження міокарда пов'язують з поганим прогнозом, і у 5 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів воно призводить до симптоматичної серцевої недостатності [1, 2, 9, 13, 15].

Міокардити. Міокардит визначається за критеріями Даллас, які вимагають наявності запальної інфільтрації міокарду в поєднанні з некрозом міоцитів або їх дегенерацією, що не типово для ішемічних ушкоджень, пов'язаних із захворюваннями коронарної артерії. Однак використання цього чіткого визначення може не підходити в контексті порушеної імунної реакції [1].

За даними іноземних джерел, міокардит у ВІЛ-інфікованих пацієнтів поширений від 6 до 52 % [1, 2, 11]. Крім того, у майже 83 % ВІЛ-інфікованих хворих при ендоміокардальній біопсії чи патологоанатомічному дослідженні є ознаки міокардиту [2]. ВІЛ може викликати міокардит або безпосередньо, або опосередковано через автоімунні процеси, або через один із багатьох опортуністів. У більш ніж 80 % випадків міокардиту не виявили жодних конкретних етіологічних факторів. До розвитку міокардиту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів залучаються бактерійні, вірусні, грибкові та протозойні організми. До них належать *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii* and *microsporidia*, а також *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Staphylococcus aureus*, цитомегаловірус, вірус простого герпесу, вірус Епштейна-Барр, Коксакі В3 вірус [1-3, 9, 13]. Інші потенційні механізми ВІЛ-асоційованих захворювань міокарда включають гіпоксію, дефіцит селену, а також залучення серця до неопластичного процесу. Крім того, препарати, що використовуються для лікування ВІЛ-інфекції, опортуністичних інфекцій і раку, можуть призвести до ушкодження міокарда. Так, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (клас антиретровірусних препаратів, що найчастіше призначаються) можуть бути токсичними для мітохондрій

і порушують процеси реплікації мітохондріальної ДНК кардіоміоцитів [2, 5, 9, 11, 13]. Проте в дослідженні, куди входили ВІЛ-інфіковані діти, за 5 років спостереження такого взаємозв'язку не встановили [5, 11].

Дилатаційна кардіоміопатія. Серцева недостатність внаслідок дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП) вперше описана в 1986 році у трьох хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД [1, 3].

Дилатаційна кардіоміопатія виникла як найбільш клінічно значуще серцеве ускладнення ВІЛ-інфекції у західному світі до настання епохи ВААРТ. За даними G. Barbaro, поширеність ДКМП до призначення антиретровірусної терапії була 15,9 на 1000 випадків [5]. В іншому дослідженні ДКМП реєстрували у 15 % ВІЛ-інфікованих [11]. Згідно з останніми дослідженнями, при проведенні ехокардіографії у 19,2 % пацієнтів виявлена діастолічна дисфункція лівого шлуночка і у 15,4 % пацієнтів – глобальна гіпокінезія. Така безсимптомна гіпокінезія лівого шлуночка може представляти собою легку форму первинного захворювання серцевого м'язу, що буде прогресувати в клінічно очевидну форму дилатаційної кардіоміопатії [13].

Дилатаційна кардіоміопатія свідчить про несприятливий прогноз. При дослідженні когорти ВІЛ-інфікованих пацієнтів з нормальною фракцією викиду медіана виживання склала 472 дні порівняно з хворими зі зниженою фракцією викиду, середня тривалість життя яких склала 101 день. Згідно з даними італійської групи з вивчення ВІЛ (GISCA), ризик передчасної смерті пацієнтів з ВІЛ-обумовленою кардіоміопатією в 6 разів вищий, аніж у хворих з ідіопатичною ДКМП [1-3, 5, 11, 12, 17, 18]. Клінічно дисфункція лівого шлуночка швидко призводить до летальних наслідків на більш пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Разом систолічна та діастолічна функції погіршуються в міру зменшення кількості лімфоцитів CD4 при ВІЛ-інфекції. Хоча ДКМП пов'язана зі значним зниженням числа лімфоцитів CD4, не виявлено чіткого взаємозв'язку між прогресуванням дисфункції лівого шлуночка і швидкістю зниження клітин [1, 9, 11-13].

Поширеність дисфункції лівого шлуночка при ВІЛ-інфекції, виявлена при автопсії, варіює від 2 % до понад 40 %. Симптоматична серцева недостатність розвивається приблизно у 6 % пацієнтів, більшість з яких мають термінальну стадію ВІЛ-інфекції [1, 2].

Етіологія ВІЛ-асоційованої кардіоміопатії є складною та багатофакторною. Найбільш вірогідними причинами називають попередні міокардити, вторинні інфекційні агенти, дефіцит поживних речовин (наприклад, селену, карнітину, вітамінів B₁ і B₁₂), метаболічні та ендокринні порушення (зниження рівнів тиреоїд-

них гормонів, гормона росту, адреналіну, гіперінсулінемія) та вегетативну недостатність [1, 5, 11, 12, 15].

Дисбаланс цитокінів також залучений в патогенез ВІЛ-асоційованої кардіоміопатії. У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю підвищений рівень прозапальних цитокінів (наприклад, фактор некрозу пухлин (ФНП- α), інтерлейкін-1 (IL-1), IL-6 та глікопротеїн 130). Клітини ендотелію у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, як вважають, виробляють надмірну кількість IL-1 та IL-6, які безпосередньо пригнічують функцію міокарду. Рівень протизапальних цитокінів (IL-10, трансформуючого фактору росту Р), навпаки, зменшується [1, 4, 5, 11, 15]. Так, в експерименті *in vivo* показано, що вірус імунодефіциту вражає інтерстиціальні клітини міокарду і підвищує таким чином вміст ФНП- α , IL та протеолітичних ферментів. Це, в свою чергу, призводить до порушення кальцієвого гомеостазу у кардіоміоцитах, підвищення рівня оксиду азоту, обумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції. В подальшому опосередковано виникають негативний інотропний та цитотоксичні ефекти, що супроводжується фіброзом міокарда та загибеллю кардіоміоцитів [5, 11, 15].

Імунологічні механізми виникнення систолічної дисфункції пов'язані з розвитком гіпер- γ -глобулінемії за рахунок дисфункції Т-хелперів та підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів у крові, що в свою чергу призводить до запалення міокарда [11]. Автоімунні процеси також відіграють роль в патогенезі ВІЛ-асоційованої кардіоміопатії, оскільки, згідно з повідомленнями вчених, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів збільшується рівень автоантитіл до анти- α міозину порівняно з контрольною групою [1, 5, 11, 15].

Метаболічні порушення відіграють важливу роль на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Дефіцит селену, карнітину, вітаміну B₁₂ може бути обумовлений хронічною діареєю, порушенням процесів всмоктування в травному каналі. Наприклад, зниження вмісту селену в крові супроводжується зростанням вірулентності вірусу Коксакі, проте може й слугувати незалежним предиктором розвитку ДКМП. У ряді досліджень виявлений зв'язок ендокринних порушень з розвитком систолічної дисфункції лівого шлуночка [5, 11, 15, 18].

Лікарські препарати, що зазвичай використовуються для лікування ВІЛ-інфекції та її ускладнень, також пов'язані з ДКМП. Зидовудин (AZT) є частою причиною кардіоміопатії у дітей та останнім часом у дорослих. AZT пригнічує мітохондріальну ДНК-полімеразу, внаслідок чого розвивається дифузна деструкція кардіальних мітохондріальних структур та міопатія як серцевого, так і скелетних м'язів [1, 5, 11, 15].

Враховуючи високу частоту розвитку ДКМП у пацієнтів з низьким рівнем CD4⁺-лімфоцитів, усім їм необхідно проводити ехокардіографічне обстеження ще до початку антиретровірусної терапії [11, 13, 14].

Ізольована дисфункція правого шлуночка.

Гіпертрофія правого шлуночка описана як друга за частотою серцева патологія при розтині хворого на ВІЛ-інфекцію/СНІД, вона поступається тільки перикардиту. За допомогою ехокардіографії дилатація та дисфункція правого шлуночка виявлені у 4 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів [1, 9, 20]. Дані патологічні зміни можуть бути частиною глобального міопатичного процесу, що призводить до бівентрикулярної дисфункції та розширення всіх чотирьох порожнин серця, хоча можуть розвиватися ізольовано. Було описано два випадки тяжкої правошлуночкової недостатності за відсутності легеневої патології та ураження лівого шлуночка. Симптоми в цих спостереженнях були повністю куповані на фоні прийому антиретровірусних препаратів [11, 20].

Ураження трикуспідального клапана при ендокардиті потенційно здатне викликати розширення правого шлуночка в результаті надмірного навантаження. Гіпертрофію правого шлуночка діагностують зважаючи на певні зміни ЕКГ, але все ж таки ехокардіографія залишається найдостовірнішим методом оцінки функції правого шлуночка [1, 9, 11, 15].

Ураження ендокарда

Стерильний тромботичний ендокардит.

Більшість ендокардіальних ушкоджень у ВІЛ-інфікованих хворих пов'язано з небактерійним тромботичним ендокардитом (марантичний ендокардит). Він характеризується утворенням пухких фібринозних згустків тромбоцитів та еритроцитів на клапанах серця без запальної реакції. Вважається, що цей стан виникає в 3-5 % хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД і зазвичай у пацієнтів старше 50 років. Системна емболія може відбутися максимально у 42 % пацієнтів, але більшість із цих випадків не діагностуються і зрідка призводять до смерті [1-3, 5, 9, 11, 15]. Найчастіше розвиваються емболія судин головного мозку, легень, селезінки, нирок та серця [1-3]. Часто діагноз марантичного ендокардиту встановлюють на етапі виконання автопсії [11].

Інфекційний ендокардит. Частота інфекційного ендокардиту однакова для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та без неї [5, 9, 11, 12, 15, 17]. Проте у деяких групах хворих його поширеність вища. Так, розвиток інфекційного ендокардиту більш характерний для ВІЛ-інфікованих споживачів ін'єкційних наркотиків, його реєструють у 6,3-34 % випадків. З цієї причини зазвичай залучається у патологічний процес права по-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ловина серця, проте є й змішані або лівосторонні враження клапанів. Найчастіше ідентифікують *S. aureus* у ВІЛ-позитивних наркоманів з ендокардитом, хоча були описані випадки, коли етіологічним фактором виступали *S. pneumoniae*, *viridans* та *Haemophilus influenzae*. *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* і *Aspergillus fumigatus* – загальні грибові причини ендокардиту, тоді як *Pseudoallescheria boydii* – рідкісна причина ендокардиту в цій групі [1-3, 5, 9, 11, 12, 17].

Незважаючи на те, що клінічна картина ендокардиту ідентична у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та без неї, прогноз щодо життя у ВІЛ-інфікованих хворих значно гірший. На кінцевих етапах розвитку ВІЛ-інфекції реєструються випадки блискавичного перебігу цього ускладнення [3, 5, 11].

Ішемічна хвороба серця

В епоху антиретровірусної терапії тривалість життя ВІЛ-позитивних пацієнтів значно зросла. Проте спостерігається підвищення у хворих ризику виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС). Одночасно зростає і значення факторів ризику розвитку ІХС. Серед ВІЛ-інфікованих спостерігається більш висока частка курців, а також має місце расова диспропорційність (багато африканців та іспано-латиноамериканців). У випадку призначення АРТ також простежується зростання числа пацієнтів з ожирінням, гіперліпідемією, артеріальною гіпертензією [2-5, 7, 10, 11, 21].

В еру доантиретровірусної терапії ІХС виявляли переважно у молодих пацієнтів, часто на етапі автопсії. Так, у 80-90 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів, середній вік яких складав 27 років, були описані випадки стенозу проксимальних коронарних артерій при відсутності будь-яких інших ідентифікованих факторів ризику розвитку ІХС [1, 11, 14].

Збільшення випадків інфаркту міокарда (ІМ) у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією було виявлено у двох перекресних дослідженнях. Показано, що ВІЛ-інфекція пов'язана зі 1,9-3,7-кратним збільшенням ризику розвитку ІМ у ВІЛ-інфікованих порівняно з населенням в цілому, причому в одному з досліджень вказувався зв'язок із застосуванням інгібіторів протеаз [2, 3, 9, 10, 14]. У ВІЛ-серопозитивних пацієнтів, які отримували інгібітори протеаз, частіше виявляли інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози (16-46 % випадків) і цукровий діабет (у 7-13 % осіб). Подальші дослідження показали, що ВІЛ-інфіковані пацієнти, які не отримують АРТ, мають нижчий рівень захисних ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), на відміну від серонегативних пацієнтів. Гіпертригліцеридемія є маркером прогресування

ВІЛ-інфекції/СНІДу і збільшення вірусного навантаження у хворих [1, 2, 4, 7, 11, 14].

Ураження судин

Васкуліт – одне з найбільш поширених захворювань, що виникає у пацієнтів з ВІЛ [15]. Його наявність необхідно запідозрити в осіб з лихоманкою неясного генезу, артритом, міозитами, гломерулонефритом, периферичною нейропатією, неясною гастроінтестинальною, міокардіальною чи мозковою ішемією [11]. У ВІЛ-інфікованих осіб реєструють широкий спектр запальних судинних захворювань, таких як вузликовий періартеріїт, Шенлейна-Геноха, артеріїт Такаюсу та Кавасаки-подібний синдром [1, 5].

У літературі також повідомляється про виявлення у ВІЛ-інфікованих дорослих та дітей аневризми висхідної, низхідної, черевної аорти, коронарних артерій, різних судин головного мозку. Артеріальні аневризми виникають внаслідок наявності запалення в артеріях і *vasa vasorum* і зазвичай реєструються в молодих осіб (близько 30 років) без факторів ризику розвитку атеросклерозу, частіше в афроамериканців. Уражаються переважно периферичні артерії. Клінічно аневризми проявляються болями і пухлиноподібним утворенням у місці ураження. Беручи до уваги, що аневризми часто пов'язували з іншими супутніми інфекційними збудниками, такими як туберкульозна паличка, сальмонела, стафілокок або опортуністичні організми, в деяких випадках було незрозуміло чи можливо, щоб сам ВІЛ був ко-фактором у патогенезі ушкодження [1, 11].

Порушення серцевого ритму

Порушення серцевого ритму при ВІЛ-інфекції можуть бути результатом одного або комбінації чинників. До них належать міокардити, ураження провідної системи серця, електролітний дисбаланс (наприклад, гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпомагніємія внаслідок хронічної діареї) та розлади вегетативної нервової системи [1].

Лікарські засоби, що застосовуються для лікування ВІЛ-інфекції та її ускладнень, нерідко спричиняють серцеві аритмії. Пентамідин, ко-тримоксазол і піриметамін можуть спровокувати QT пролонгацію, миготливу аритмію при введенні їх внутрішньовенно чи внутрішньом'язово. Ганцикловір, що використовується при лікуванні і профілактиці цитомегаловірусної інфекції, також пов'язують зі шлуночковими аритміями [1, 5, 9, 11, 15, 22].

Виявлено, що й сама ВІЛ-інфекція здатна викликати подовження інтервалу QT [15]. Незалежним предиктором розвитку синдрому подовженого інтервалу QT служить також вірус гепатиту С, за наявності ко-інфекції ризик виникнення даного ускладнення

подвоюється. Було продемонстровано, що ризик подовження інтервалу QT у ВІЛ-інфікованих пацієнтів складає 16 %, а у випадку поєднання ВІЛ та гепатиту С він зростає до 30 % [11].

При ВІЛ-інфекції діагностуються й вегетативні розлади, що можуть призвести до ортостатичної гіпотензії, аномальних змін серцевого ритму, гемодинамічної лабільності, непритомності чи навіть смерті. Гіпотонія при ВІЛ-інфекції також може бути проявом недостатності кори надниркових залоз [1, 11, 15].

Легенева гіпертензія

ВІЛ-асоційована первинна легенева гіпертензія була вперше описана в 1987 р. Така патологія виявляється у 1000 разів частіше у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, ніж у загальній популяції (1:200 проти 1:200000) і переважає у чоловіків [1-3, 5, 9, 11, 12, 15, 17]. ВІЛ-асоційована легенева артеріальна гіпертензія частіше буває у молодих чоловіків (середній вік 32 роки). Внутрішньовенне вживання наркотиків, гомосексуалізм та гемофілія – класичні фактори ризику [12]. Згідно останніх досліджень, вона була виявлена у 0,5 % госпіталізованих ВІЛ-інфікованих [11]. ВІЛ-асоційована легенева гіпертензія прогресує швидше, ніж спонтанна (інтервал між появою перших симптомів та діагностикою патологічного стану – 6 і 30 місяців відповідно). Прогноз її гірший (виживання на першому році складає 51 %) порівняно з первинною легеневою гіпертензією (68 %) та числом смертей внаслідок ураження правих відділів серця чи дихальної недостатності [1, 2].

У більшості пацієнтів при виконанні автопсії виявляють звуження легеневої артерії, її гілок, що може свідчити про наявність артеріопатії та її зв'язок з ВІЛ [11, 15].

Серед зареєстрованих випадків даної коморбідної патології не спостерігалось кореляції між будь-яким рівнем CD4 клітин або наявністю легеневої інфекції та розвитком легеневої гіпертензії [1-3, 11].

Патогенез легеневої гіпертензії у ВІЛ-інфікованих хворих пов'язаний із інфікуванням ВІЛ альвеолярних макрофагів. Заражені макрофаги продукують ФНП- α , супероксид аніон і протеолітичні ферменти, які, в свою чергу, є токсичними хемостатичними факторами і спричиняють розвиток запалення в стінці судини. Вони викликають подальше проникнення запальних клітин, ендотеліальну проліферацію. GP-120, глікопротеїн оболонки ВІЛ, може стимулювати вироблення ендотеліну-1 та ФНП- α , які, в свою чергу, є потужними вазоконстрикторами [2, 3, 5, 11, 17, 18].

Вторинні причини легеневої гіпертензії також спостерігаються у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. До них належать інтерстиціальні захворювання легенів, вплив

тільки в ін'єкційних наркоманів, хронічні захворювання печінки та коагулопатії [2, 3]. Також виникнення даного ускладнення часто пов'язують з раніше перенесеною тромбоемболією легеневої артерії чи наявністю тяжкої дисфункції лівого шлуночка [11].

Виживання пацієнта протягом 1-2 та 3 років спостереження складає 73,6 та 47,5 % відповідно. У хворих з III-IV функціональним класом, за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація), показники виживання складають 60, 45 та 28 % відповідно [11, 15].

Злоякісні новоутворення серця

Зв'язок між імунodefіцитними станами та розвитком новоутворень, таких як саркома Капоші (СК), В-клітинна неходжкінська лімфома (НХЛ) та інші пухлини лімфоїдної системи, добре відомий. До настання епохи ВААРТ загальна частота новоутворень при ВІЛ-інфекції/СНІДі складала більш ніж 40 % [1].

В 1983 р. була вперше описана саркома Капоші серця у ВІЛ-позитивного пацієнта [3]. Саркома Капоші виявлялась у 35 % хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД та асоційована з наявністю вірусу герпесу 8-го типу. При виконанні автопсії в 28 % випадків у пацієнтів цієї групи виявляли ураження серця, проте первинні пухлини серця виникали порівняно рідко [1, 3, 5, 11, 18]. Захворюваність саркомою Капоші знизилась майже на 40 % на рік з моменту появи ВААРТ і на даний час реєструється менш ніж в 10 % випадків. Хоча є повідомлення про випадок первинно локалізованої саркоми Капоші серця, залучення серця до онкопроцесу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зазвичай відбувається внаслідок поширення СК [1].

Метастатична саркома Капоші, як правило, уражає вісцеральний шар перикарду або субепікардіальну жирову тканину, що прилягає до головної коронарної артерії, з або без участі адвентиції висхідної аорти чи легеневого стовбура. Типовою клінічною ознакою даного ускладнення є наявність перикардіального випоту (зазвичай без пухлинних клітин чи інфекційних агентів) [1, 11]. Описано 5 випадків саркоми Капоші вісцерального шару перикарду, що спричинив смертельну тампонаду у ВІЛ-інфікованих. Є й інші повідомлення про фатальну тампонаду серця та констрикцію перикарда [3].

Злоякісні лімфоми серця є рідкісними, проте первинні та вторинні лімфоми у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД не є винятком. В епоху доантиретровірусної терапії лімфоми спостерігалися в 5-10 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що в 60-100 разів було частішою патологією, ніж у загальній популяції. Дане ускладнення в 4 % випадків є клінічною маніфестацією СНІДу [2, 11].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Первинні лімфоми серця характеризуються агресивним перебігом, швидким прогресуванням, додатковим ураженням лімфовузлів і поганою відповіддю на терапію. Вони проявляються у вигляді неходжкінської лімфоми (НХЛ) чи мають В-клітинне походження. Неходжкінська лімфома асоційована з вірусом Епштейна-Барр та вірусом герпесу 8 типу [1].

Як правило, ВІЛ-асоційовані лімфоми виникають у пацієнтів з низьким рівнем CD4 лімфоцитів, але можливі і у хворих з незначною імуносупресією [2, 11].

Клінічно первинне ураження серця проявляється задишкою, симптомами правошлуночкової чи бівентрикулярної недостатності, боєм у грудній клітці, аритміями. Лімфома асоційована з розвитком інфаркту міокарда, застійною серцевою недостатністю, тахіаритмією, блокадою серця, тампонадами, синдромом верхньої порожнистої вени [1, 11].

Пацієнти з ВІЛ-асоційованою лімфомою можуть мати прояви застійної серцевої недостатності, прогресивної чи повної блокади серця, тампонади серця або синдрому верхньої порожнистої вени. Класичні симптоми лімфоми (лихоманка, нічні поти і втрата маси тіла) виявляються в 50 % випадків серцевих лімфом і можуть бути єдиними проявами [1].

Ехокардіографія є корисною для діагностики серцевої неходжкінської лімфоми, магнітнорезонансна томографія також надає точні дані про локалізацію і розміри пухлини. Прогноз ВІЛ-асоційованої серцевої НХЛ поганий, хоча за комбінованої хіміотерапії можлива клінічна ремісія [1-3, 11, 18].

Висновок

Введення у лікування ВІЛ-інфікованих схем високоактивної антиретровірусної терапії значно змінило хід захворювання. Зростає тривалість та якість життя пацієнтів, однак стають все більш поширеними пізні ускладнення ВІЛ-інфекції, в тому числі ураження серцево-судинної системи, що можуть бути пов'язані з тривалою імуносупресією та складною взаємодією медіаторних ефектів самого ВІЛ, опортуністичних інфекцій, автоімунних відповідей на вірусну інфекцію, кардіотоксичністю та дефіцитом поживних речовин. Немає сумнівів, що використання ВААРТ для забезпечення адекватного зниження вірусного навантаження має важливе значення для успішного клінічного лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але досвід показує, що такі пацієнти мають підвищений ризик ліподистрофії/ліпоатрофії, дисліпідемії та інсулінорезистентності, особливо якщо режим ВААРТ містить інгібітор протеази. Тому виправданим є ретельний кардіологічний скринінг пацієнтів, які перебувають на ВААРТ, передусім тоді, коли у хворого є й традиційні фактори ризику серцево-судинних захворювань.

Для зниження захворюваності та смертності ВІЛ-інфікованих пацієнтів надзвичайно важливим є розуміння природи та перебігу ВІЛ-асоційованих серцево-судинних уражень, що, у свою чергу, сприятиме відповідному моніторингу і ранньому терапевтичному втручання, а також забезпечить основу для оцінки наслідків нових антиретровірусних терапевтичних режимів на серцево-судинну систему.

Література

1. Human immunodeficiency virus (HIV) related heart disease: A review / M.U. Sani, B.N. Okeahialam, S.H. Aliyu, D.A. Enoch // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2005. – N 117/3. – P. 73-81.
2. Chu W.W. Clinical Cardiac Manifestations of HIV Infection: A Review of Current Literature / W.W. Chu, J.M. Sosman, J.H. Stein // *Wisconsin Med. J.* – 2002. – Vol. 101, N 7. – P. 40-45.
3. Cardiac Manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome / P. Rerkpattanapipat, N. Wongpraparut, L.E. Jacobs, M.N. Kotler // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160, N 5. – P. 602-608.
4. Baker J.V. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection / J.V. Baker, J.D. Lundgren // *Eur. Heart J.* – 2011. – N 32. – P. 945-951.
5. Barbaro G. Cardiovascular Manifestations of HIV Infection / G. Barbaro // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1420-1425.
6. Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system / G. Barbaro // *Cardiovascular Res.* – 2003. – Vol. 60. – P. 87-95.
7. Frank J. Cardiovascular Disease in HIV Infection / J. Frank, J.P. Phair // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2011. – Vol. 6, N 4. – P. 266-271.
8. Меленко С.Р. ВІЛ-інфекція/СНІД – проблеми і перспективи / С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк // *Інфекційні хвороби.* – 2008. – № 2. – С. 98-101.
9. Cardiovascular manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients / [Ch. Khunnawat, S. Mukerji, D. Havlichek et al.] // *Am. J. Cardiology.* – 2008. – Vol. 102, N 5. – P. 635-642.
10. Bozzette S.A. HIV and Cardiovascular Disease / S.A. Bozzette // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 53, N 1. – P. 92-93.
11. Якушин С.С. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов // *Клиницист.* – 2011. – № 2. – С. 6-12.
12. Boccara F. Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the HIV-infected population: type, incidence and associated risk factors / F. Boccara // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22 (Suppl. 3). – P. S19-S26.
13. Myocardial Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus Infection: An Echocardiographic Study / P. Aggarwal, A. Sharma, R. Bhardwaj, R. Raina // *JAPI.* – 2009. – Vol. 57. – P. 745-746.
14. McDonald Ch.L. Cardiovascular Disease in Adult and Pediatric HIV/AIDS / Ch.L. McDonald, J.R. Kaltman // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, N 13. – P. 1185-1188.
15. Effects of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on the Heart and Vasculature / [M.P. Dub, S.E. Lipshultz, C.J. Fichtenbaum et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. e36-e40.
16. Stein J.H. Managing Cardiovascular Risk in Patients with HIV Infection / J.H. Stein // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* –

2005. – Vol. 38, N 2. – P. 115-123.

17. Ntsekhe M. Impact of Human Immunodeficiency Virus Infection on Cardiovascular Disease in Africa / M. Ntsekhe, J. Hakim // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3602-3607.

18. Barbaro G. Pathogenesis of HIV-associated heart disease / G. Barbaro // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17 (Suppl. 1). – P. S12-S20.

19. Barbaro G. Cardiovascular Manifestations of HIV Infection / G. Barbaro // *J. R. Soc. Med.* – 2001. – Vol. 94. – P. 384-390.

20. Doppler tissue imaging unmasks right ventricular function abnormalities in HIV-infected patients / [A. Karavidas, D. Tsiachris, G. Lazaros et al.] // *Cardiology J.* – 2010. – Vol. 17, N 6. – P. 587-593.

21. Risk of Cardiovascular Disease in a Cohort of HIV-Infected Adults: A Study Using Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium Score / [A. Mangili, J. Gerrior, A.M. Tang et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43. – P. 1482-1489.

22. Sani M.U. QTc Interval Prolongation in Patients with HIV and AIDS / M.U. Sani, B.N. Okeahialam // *J. Nat. Med. Ass.* – 2005. – Vol. 97, N 12. – P. 1657-1661.

STRUCTURE OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

Kh.I. Vozna, V.D. Moskaliuk

SUMMARY. *The article describes the most common complication of the cardiovascular system in patients with HIV: peri-, myo- and endocarditis, coronary heart disease, arrhythmias, pulmonary hypertension and malignant neoplasms. The basic pathogenetic mechanisms of development of these complications has been considered.*

Key words: HIV/AIDS, antiretroviral treatment, lesions of the cardiovascular system.

Отримано 24.03.2014 р.

© Мельник К.О., 2014
УДК 616.248.053.2.036

К.О. Мельник

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА НАЙБІЛЬШ ВАГОМІ ФАКТОРИ РИЗИКУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України

Проаналізовано найпопулярніші теорії патогенезу бронхіальної астми (БА): імунологічну, інфекційну та спадкову. Згідно з основними положеннями імунологічної теорії, підвищення бронхіальної реактивності у вигляді бронхообструкції є результатом дезінтеграції багатьох ланок імунної системи. За наявності провокуючого фактору, наприклад інфекції, можливе поєднання алергічних реакцій різного типу, що знаходить своє відображення в особливостях клінічного перебігу БА.

Наявність захворювання по материнській лінії збільшує ризик виникнення БА до 62,4 %, по лінії батька – до 28,9 %, при захворюванні обох батьків загроза виникнення хвороби складає 91,3 %. У більшості дітей з БА спостерігається обтяжений сімейний анамнез за критерієм наявності алергії. Неприятливий вплив на прогноз має ускладнений перебіг вагітності, зафіксований у половини матерів. Необґрунтоване застосування антибіотиків та інших медикаментозних препаратів, їх легкодоступність,

безконтрольне використання, часта зміна препаратів призводять до розвитку ускладнень, у тому числі й до проявів бронхоспазму.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, механізми розвитку, фактори ризику.

Протягом багатьох років актуальність проблеми бронхіальної астми (БА) як одного з найбільш частих і тяжких захворювань органів дихання не зменшується. Вивчення механізмів розвитку БА й пошук нових раціональних методів її профілактики та лікування мають велику медико-соціальну значимість [1-3]. Згідно з останніми даними, у світі зареєстровано близько 300 млн людей, хворих на БА, а близько 200 тис. щорічно помирає під час загострення захворювання. За прогнозами ВООЗ, протягом найближчих 10 років смертність від БА може зрости на 20 %. В Україні у 2006 р. захворюваність на БА складала 26 на 100 тис. дитячого населення, хворобливості – 500 на 100 тис. дитячого населення. Ці показники

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

офіційної статистики не відтворюють істинної частоти даної патології і є значно нижчими, ніж результати, отримані в різних регіонах України на підставі міжнародного стандартизованого дослідження *International Study of Asthma and Allergy in Childhood*.

Багато досліджень відносять БА до мультифакторальних захворювань з полігенним типом наслідків, які виникли як результат поєднання впливів генетичних та екзогенних факторів. Як відмітив академік Ю.Е. Вельтищев, проблема хвороби зі спадковою схильністю, не дивлячись на очевидну значимість, до теперішнього часу найменше розглядалась, що пояснюється тяжкою багатофакторною природою її етіології та патогенезу. Свідченням цього є той факт, що спадкова схильність до БА давно обговорюється, але до цих пір конкретні механізми реалізації схильності до БА вивчено недостатньо. В результаті з практичної точки зору важко здійснювати первинний прогноз (донозологічна діагностика) та відбір для первинної профілактики груп людей, у яких присутня реальна загроза виникнення БА [4].

В медичній практиці одною з провідних теорій патогенезу БА є імунологічна. Спостереження більшості спеціалістів, які займаються даною проблемою, свідчать про перевагу інфекційного фактора у виникненні бронхіальної астми, в минулому інфекційно-алергічної форми захворювання [3]. Як відомо з даних літератури, в розвитку БА важлива роль належить першому реагентазалежному типу алергічної реакції за класифікацією Dell та Coombs, при якому реакінові антитіла створюють відповідь на контакт з широко розповсюдженими алергенами зовнішнього середовища. Однак за наявності провокуючого фактора, наприклад інфекції, можливе поєднання алергічних реакцій різного типу, що знаходить своє відображення в особливостях клінічного перебігу БА [5].

Клітини, які продукують IgE, в основному зосереджені в лімфоїдних утвореннях слизових оболонок дихальних шляхів, тому антигенна стимуляція через дихальні шляхи веде до вироблення великої кількості IgE. При БА виявляється зниження абсолютної та відносної кількості Т-лімфоцитів, головним чином за рахунок Т-супресорів, які гальмують включення В-лімфоцитів у проліферацію і, таким чином, уповільнюють вироблення антитіл різних класів, забезпечуючи обмежений контроль над синтезом реакінів. При БА був виявлений також дефіцит антигеноспецифічної супресії. Алергічні реакції у своєму розвитку проходять три тісно зв'язані одна з одною стадії: імунологічну, патохімічну та патофізіологічну. Таким чином, згідно з основними положеннями імунологічної теорії, підвищення бронхіальної реактивності у вигляді брон-

хообструкції є результатом дезінтеграції багатьох ланок імунної системи [6, 7].

Завдяки поглибленню вивченню патогенезу БА з урахуванням найновіших даних з'явився висновок про можливість розвитку захворювання без участі імунopatологічного механізму, на основі вроджених чи набутих порушень автономної регуляції бронхіального апарату, стану мембрано-рецепторного комплексу тучних клітин бронхів і т. ін. [4, 7]. Ця позиція дуже чітко сформульована А.Д. Адо: «Следует подчеркнуть, что развитие проблемы бронхиальной астмы в направлении исследования ее неиммунологических механизмов не исключает эту проблему из области иммунологии, а расширяет и углубляет наше представление о различных вариантах последовательного развития этого заболевания. По-видимому, возможны варианты бронхиальной астмы, в которых неиммунологические механизмы постепенно включаются в патогенез заболевания, а возможны и такие, в которых иммунные процессы не участвуют совсем» [8]. Вивчення даних літератури показує складність і гетерогенність механізмів патогенезу БА. Більшість авторів визнають, що характерною для бронхіальної астми є підвищена реактивність бронхіального апарату по відношенню до медіаторів подразників. Механізм цієї унікальної у своєму роді реактивності остаточно не вивчений, хоча розробляється багато цікавих теорій. Гіперактивність бронхів є основним фактором ризику у відношенні летальних випадків БА [1].

Велике значення у виникненні БА має спадковість. Загроза виникнення бронхіальної астми при захворюванні обох батьків складає 91,3%, наявність захворювання по материнській лінії збільшує ризик виникнення захворювання до 62,4%, а по лінії батька – до 28,9 %. [3].

Нами був проведений аналіз даних літератури щодо факторів ризику БА, насамперед онтогенетичних і довкільних. У роботі М.М. Бржезовського, яка присвячена всебічному вивченню методологічних аспектів факторів ризику інфекційних захворювань, констатується, що концепція факторів ризику виявляється новою сходинкою у розвитку медицини як науки. Автор обґрунтовано резюмує, що основна мета вивчення факторів ризику – це створення реальної бази для індивідуального прогнозу та первинної профілактики розвитку патологій [6].

У дітей факторами ризику БА виявляються ускладнення перинатального періоду, котрі сприяють хронічній гіпоксії плоду, призводячи до дисфункції росту та дозрівання багатьох систем організму. І.І. Балаболкін відмічає наявність анте- й інтранатальної

гіпоксії в анамнезі хворих БА в 40,5 % випадків [9, 10]. Найчастіше причиною гіпоксії плода виявляються також пізні токсикози вагітності, загроза викидня, екстрагенітальні захворювання у матері, патологічний перебіг пологів [6, 8].

Незважаючи на відсутність специфічного характеру даної патології як фактора ризику, висновок про те, що перенесена в перинатальному періоді гіпоксія має істотний вплив на клініку та перебіг БА, сприяє більш ранньому початку хвороби та більш тяжкому її прояву, заслуговує пильної уваги. Реалізація цього явища іде через формування полівалентної сенсibiliзації, виявленої найчастіше у таких дітей в порівнянні з контролем в постнатальному періоді [3, 11].

В.Ф. Жерносек, використовуючи дисперсійний аналіз однофакторних комплексів, виділив найбільш значущі медико-біологічні фактори у розвитку БА. Найбільший вплив на формування БА мають: патологія вагітності, раннє штучне та змішане вигодовування, дієтичні помилки матері під час вагітності та лактації. Меншу роль відіграють обтяжений акушерський анамнез, патологія пологів, характер першого прикорму. Примітно, що сила сукупного впливу несприятливих довкільних та онтогенетичних факторів за даними комплексної оцінки, у порівнянні з групою здорових, була більш виражена при бронхіальній астмі [5].

Інші автори також вважають важливим ризик-фактором розвитку БА порушення раціонального харчування матері як під час вагітності, так і в період лактації. І.М. Воронцов та співавт., вивчаючи вплив характеру харчування вагітної жінки на плід, що розвивається, констатували, що «дієта вагітної жінки виявляється реальним фактором мікроекології внутрішньоутробного розвитку та має вплив на встановлення імунологічної та алергічної реактивності дитини». На думку інших авторів, вигодовування материнським молоком в перші місяці життя дитини є одним із ефективних засобів профілактики алергічних захворювань, включаючи БА [12].

Оцінюючи фактори перинатального розвитку, деякі науковці сходяться у думці, що для хворих на atopічні захворювання, порівняно зі здоровими дітьми, характерна збільшена маса тіла дитини при народженні. Важливе значення серед факторів ризику має стать дитини. Численні публікації засвідчують про перевагу хлопчиків серед хворих на БА [9, 11].

Інфекційні, особливо вірусні, захворювання у дітей значно збільшують ризик розвитку БА [3, 5]. Відомо, що вірусна інфекція сприяє значним порушенням в механізмах Т-лімфоцитарної імунорегуляції, а це веде до посилення синтезу IgE, зниження рівня IgA, інтен-

сифікації алергічних процесів. Р. Ogra, зокрема, підсумовуючи інформацію останніх років про значення ГРВІ в розвитку бронхолегеневих проявів, вказує на велику роль у розвитку бронхоспазму таких імунологічних механізмів, як продукція антивірусних IgE, IgG4, порушення лімфопроліферативної активності клітин, не залежне від IgE вивільнення медіаторів запалення [13]. Визнається вельми ймовірним, що вірусна інфекція сприяє сенсibiliзації до інших алергенів (бактерійних, харчових) і що вплив масивних доз алергену може призвести до сенсibiliзації навіть не схильних до алергії осіб. Є достатньо підтверджень, що окрім прямого впливу на імунну систему, інфекція проявляє себе як провокуючий фактор, який підвищує проникність епітеліальних бар'єрів бронхіального дерева, порушує мукоциліарний кліренс, викликає дисфункцію рецепторного апарату бронхів. Одним із факторів ризику виявляється генетично обумовлена недостатність альфа-1-інгібітора протеїназ. Однак поряд з первинною (спадковою) недостатністю інгібіторів виділяють також і вторинну (набуту), яка може бути обумовлена курінням, дією хімічних речовин та інших зовнішньосередовищних факторів [14, 15]. Поряд із сироватковими інгібіторами протеїназ важливу роль у захисті легень відіграє система інгібіторів еластази, яка виробляється безпосередньо в бронхолегеновому апараті. При розвитку запального процесу активність таких інгібіторів значно зростає. Однак при тяжкій формі недостатності альфа-1-інгібітора протеїназ у більшості випадків вони не можуть компенсувати такий дефект. Слід відмітити також можливий взаємозв'язок не тільки з недостатністю інгібіторів еластази, але й з підвищеною активністю протеолітичних ферментів у легенях, котра може бути генетично детермінована. Встановлено, що понижений рівень $\alpha 1$ -інгібіторів протеїназ у сироватці крові виявляється важливим фактором у розвитку деяких ХОЗЛ. Так, особи з гомозиготним дефіцитом $\alpha 1$ -інгібітора протеїназ (Pizz) мають значно більший ризик розвитку хронічного обструктивного бронхіту та емфіземи легень [3].

У теперішній час, на думку деяких авторів, як фактор ризику вважається необґрунтоване застосування антибіотиків та інших медикаментозних препаратів. Легкодоступність, безконтрольне їх використання, часта без необхідності зміна препаратів призводять до розвитку ускладнень, у тому числі й проявам бронхоспазму. Так, бронхоспастичний стан у 2-4 % пацієнтів приймає характер астматичного статусу. В таких випадках лікарі нерідко вважають розвиток нападу наслідком основного захворювання (загострення рецидивного чи хронічного бронхіту) та не

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

припиняють лікування антибіотиком, який є насправді значним алергеном [4, 16].

При аналізі певних результатів лікарської терапії із застосуванням антибіотиків відмічено поступове зростання обструктивних порушень легеневої вентиляції та приєднання дихальної недостатності [5].

Але, окрім вищеперерахованих факторів ризику, важливе значення в патогенезі бронхіальної астми набувають й довкільні фактори. Відомі випадки, коли тривале перебування одних осіб в умовах підвищеної загазованості та запиленості не викликало ніяких змін у бронхолегеневій системі, а на той час як в інших при короткому контакті розвивались виражені патологічні зміни. Достатньо добре вивчені особливості зовнішнього середовища, побуту та супутніх хвороб, які можуть розглядатись як важливі фактори розвитку бронхіальної астми. Це насамперед усі роботи, які пов'язані з впливом агресивних факторів довкілля, інгаляції виробничих алергенів, хімічних і механічних іритантів, холодне, гаряче, сухе повітря, контакти з алергенами та агресивними хімічними речовинами у побуті, часті повторні та хронічні запальні захворювання органів дихання, нервово-психічні порушення, активне та пасивне куріння, зміна чутливості та реактивності бронхів [3, 17].

Цілком очевидно, що приведений нами перелік біологічних, генетичних та довкільних факторів, який лежить в основі бронхіальної астми, не є повним, тому що багато дефектів невідомі та не вивчені. Наведені дані про них можуть розглядатись як гіпотеза, яка підлягає ретельній перевірці. Аналіз вираженої схильності до бронхіальної астми з урахуванням груп і факторів ризику дозволить у кожному окремому випадку прогнозувати можливість розвитку даного захворювання, а також запобігти цьому процесу. Це дасть практичному лікарю можливість проведення цілеспрямованої диспансеризації дітей на основі концепції первинного та вторинного прогнозу бронхіальної астми.

Література

1. Boushey H. Asthmamortality / H. Boushey, D. Warnock, L. Smith // Med. Int. (Gr. Brit.). – 1987. – Vol. 117, N 3. – P. 314-320.
2. Грузева О.В. Захворюваність дітей на бронхіальну астму та алергічні розлади як медико-соціальна проблема / О.В. Грузева // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2008. – № 4 (Додаток). – С. 42.
3. Кужко М.М. Фенотипічні і генетичні предиктори бронхіальної астми: дис. ... докт. мед. наук / М.М. Кужко. – Київ, 1996. – С. 12-13.
4. Вельтищев Ю.Е. Генетические аспекты бронхолегочных заболеваний у детей / Ю.Е. Вельтищев // Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. – М., 1986. – С. 22-58.
5. Жерносок В.Ф. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы реабилитации аллергических заболеваний у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Ф. Жерносок. – М., 1986. – 25 с.
6. Бржезовский М.М. Методологические аспекты изучения факторов риска неинфекционных заболеваний у детей / М.М. Бржезовский // Педиатрия. – 1990. – № 3. – С. 67-72.
7. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 76-84.
8. Адо А.Д. Аллергия без иммунологии / А.Д. Адо // Клин. медицина. – 1983. – № 5. – С. 4-9.
9. Балаболкин И.И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе / И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 69-75.
10. Балаболкин И.И. Вирусная инфекция и бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин // Рос. мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 38-40.
11. Факторы риска возникновения бронхиальной астмы у детей / [В.П. Костроміна, О.О. Речкіна, К.О. Мельник и др.] // Астма та алергія: зб. матеріалів. – К., 2013. – С. 43-48.
12. Воронцов И.М. Здоровье детей как цель и проблема педиатрии / И.М. Воронцов // Социально-гигиенические и организационные проблемы педиатрии. – 1989. – № 1. – С. 67-73.
13. Ogra P. Allergy, respiratory tract infections and bronchial hyperreactivity / P. Ogra // Pediatr. Infect. Dis. – 1989. – N 6. – P. 347-352.
14. Лукашевич М.Г. Клинико-иммунологические особенности повторных эпизодов обструктивного бронхита у детей / М.Г. Лукашевич, Л.П. Сизякина, А.А. Сависько // Росс. аллергологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 23-27.
15. Маскова Г.С. Клинико-анамнестические, функциональные и психологические критерии донозологической диагностики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.С. Маскова. – Пермь, 2005. – 18 с.
16. Соколова Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей / Л.В. Соколова // Пульмонология. – 2002. – № 1 – С. 24-27.
17. Речкіна О.О. Роль вірусної інфекції в розвитку бронхіальної астми у дітей / О.О. Речкіна, В.П. Костроміна // Клінічна імунологія, алергологія і інфектологія. – 2011. – № 3. – С. 51-54.

MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND THE MOST IMPORTANT RISK FACTORS FOR ASTHMA IN CHILDREN

K.O. Melnyk

SUMMARY. *The biggest-selling theories of pathogeny of bronchial asthma are analysed: immunologic, infectious and genetic. In accordance with the provisions of the basic immunological theory, increased bronchial reactivity as bronchial obstruction is the result of the disintegration of many parts of the immune system. The presence of precipitating factors, such as infections, allergic reactions possible*

combination of different types, which is reflected in the clinical course of asthma.

It was found that the threat of asthma when the disease both parents skadaye 91,3 %, the presence of maternal disease increases the risk of disease to 62,4 %, and the father to 28,9 %.

The vast majority of children with asthma had a family history of allergies on the criterion of presence, which coincides with the literature. Adverse impact on prognosis provides complicated pregnancy,

recorded in half of mothers. Unjustified use of antibiotics and other drugs medykamentoznyh their lehkodostupnist, uncontrolled use, often without having to change medications lead to the development of complications, including displays of bronchospasm.

Key words: *children, asthma, mechanisms of risk factors.*

Отримано 12.02.2014 р.

І.В. Богадельников, А.В. Бобришева, О.О. Крюгер, Н.І. Мужецька

ПРО ПРИЧИННІСТЬ У МЕДИЦИНІ

Кримський медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Поняття «причина» в медицині є стрижнем усіх теоретичних побудов у проблемі виникнення й сутності хвороби, оскільки причинний зв'язок існує об'єктивно, будучи одною із сторін спільної системи складних взаємин організму і середовища. Хвороби, як і інші явища об'єктивної реальності, мають свої причини. Розділ медицини – етіологія (*aitia* – причина, *logos* – наука) якраз і ставить перед собою завдання знайти цю причину.

І сьогодні зрозуміла радість лікарів, коли у пошуках матеріальних причин хвороб, переживши цілі періоди вірувань в ту або іншу істину: «археї», «міазми» (Гіппократ, народився близько 460 р. до н. е.) і «контагії» (Дж. Фракасторо, 1458-1553), локалістичну теорію розвитку інфекційних хвороб (М. Петтенкофер, 1885), нарешті, були відкриті мікроорганізми – збудники інфекційних хвороб (Р. Кох, 1843-1910).

Так, на думку лікарів того періоду, була встановлена причина виникнення інфекційної хвороби – конкретний збудник. З цієї миті в теорії інфекційної патології почав домінувати детермінізм, точніше каузалізм. Дещо пізніше ширшого розповсюдження набув його різновид – монокаузалізм, який характеризувався спробою звести всяке захворювання до інфекційного, а сам інфекційний процес винятково до дії мікробів на організм [1].

Якнайповніше ці уявлення були викладені в «тріаді» Генле-Коха [2]. Їх суть зводилася до такого: по-перше, мікроб завжди повинен бути при даній хворобі і не виявлятися ані у здорових, ані у хворих на інші хвороби; по-друге, мікроб має бути виділений в чистій культурі; по-третє, чиста культура мікроба повинна спричиняти в експерименті те ж саме захворювання, за збудника якого воно вважається. Спираючись на каузалізм, учені і лікарі у всьому світі добилися величезних успіхів як у вивченні теорії патології, так і в діагностиці, лікуванні і профілактиці більшості інфекційних захворювань.

Проте ще в XIX столітті з'явилися клінічні спостереження, що не вкладалися в теорію монокаузалізму (однопричинності). Так, зокрема, навіть під час виникнення жорстоких епідемій не всі люди, які контактували з хворими, занедужували, а тяжкість хвороби

серед хворих була різна. Крім того, далеко не всі вмирили [3, 4]. Більше того, Лефлером в 1884 р. був встановлений факт наявності збудників дифтерії не тільки в організмі хворих, але й у здорових (бактеріоносіяство). Пізніше це було підтверджено Зігмунтом і Савченком, які виявили носійство холерного вібріона, а також патогенних штамів стрептокока і стафілокока. Крім того, досліді Л. Пастера показали можливість зміни вірулентності бактерій. Все це свідчило проти догматичного положення монокаузалізму: один мікроб – одна хвороба.

Проти такого погляду на хворобу було і встановлення факту розвитку однотипного патологічного процесу в організмі за участю найрізноманітніших інфекційних агентів (збудників) [5], можливість формування клінічних (зовнішніх) проявів (специфіки) не первинним етіологічним чинником, а проміжною етіологічною ланкою, наприклад, при автоалергії [6]. Це дозволило відомому вченому І.В. Давидовському у своїй монографії «Про причинність в медицині» (1962) висловити думку про те, що хвороба – це форма пристосування, а причина і етіологія не мають значення, а є приводом, який «знайдеться завжди». Самі хвороби людини є результатом життя людей, формування людського організму і його тисячолітньою історією розвитку. Саме слово «хвороба», вважав І.В. Давидовський, вигадане людьми.

Треба сказати, вивчаючи праці І.В. Давидовського через півстоліття, що його висловлювання про причину як про взаємодію зовнішнього і внутрішнього і розгляд хвороби як форми пристосування організму людини – сьогодні є дуже привабливими.

Це пов'язано з тим, що неупереджений погляд на проблему хвороб людини, сьогоднішні наші знання не тільки про взаємини між мікроорганізмами, але і їх ролі у функціонуванні організму, питання лікування хворих і профілактики здорових свідчать якщо не про повну, то відчутну невідповідність між тим, «що є», і тим, що «має бути».

Перш за все, ця невідповідність закладена в тривалості життя людини. В Європі вона коливається від 62 до 85 років. І якщо з початку XX століття мало місце стійке її збільшення, то, починаючи з XXI сто-

ліття, відзначається припинення збільшення тривалості життя. Сьогодні, як природно і раніше, тривалість життя значно не дотягує, на думку вчених, не тільки до можливого медичного віку (120-160 років), але і тих 120 років, які визначені людині в Біблії: «Не вічно Духу Моєму бути нехтуваним людьми, тому що вони плоть. Нехай будуть дні їх сто двадцять років» (Буття, розділ 6, вірш 3).

Тобто, теорії медицини, що є на сьогодні, про тривалість життя людини, розвиток хвороби, роль мікроорганізмів у розвитку інфекційних хвороб і їх вплив на тривалість життя – не можуть задовольнити ні вчених, ані практиків. Без сумніву, це не може бути прийнято і людьми, що володіють таким життєвим потенціалом (120-160 років), незалежно від того, від кого він був отриманий (від Бога або в результаті еволюційних перетворень).

Проте сьогодні в усіх керівництвах і підручниках з інфекційної патології як причини інфекційних хвороб вказані відповідні збудники. Так, їх роль у розвитку конкретного захворювання підкріплена численними науковими дослідженнями (самим фактом їх виявлення у хворого, патогенністю збудника, інфікувальною дозою, віком хворого, станом імунітету та ін.). Але, якщо стояти на цих позиціях, то як би там не було, виходить, що починаючи з часів Дж. Фракасторо і Р. Коха, поняття причинності в медицині не зазнало жодних принципових змін і ми сьогодні, в XXI столітті, продовжуємо користуватися цими ж уявленнями.

При цьому і лікарі, і вчені, звичайно ж, усвідомлюють те, що мікроб в пробірці не є «причиною» хвороби. Сьогоднішнє уявлення про причину хвороби складається з уявлень про те, що тільки потрапляючи в організм і діючи на нього, мікроб виступає такою причиною. Але просто «дії» не буває, вона завжди виявляється через взаємодію мікроба з організмом. Виходячи з таких міркувань, причиною виступає взаємодія. Але «Прийняття або неприйняття взаємодії як основи етіології взагалі не може бути предметом суперечки» [7]. І це зрозуміло, оскільки відомо багато ситуацій, коли мікроб взаємодіє з організмом, а хвороба не розвивається (бактеріоносійство, персистенція і т.д.). Тобто назвати причиною мікроб можна тільки тоді, коли він взаємодіє з організмом і внаслідок цієї взаємодії виникає наслідок – хвороба.

Разом з тим, для виникнення нового явища, хвороби, необхідні умови, які, у свою чергу, самі хворобу спричиняють не можуть, але і без них вона не розвинеться. Тому такі умови, без яких хвороба розвинується не може, називаються генетичними [1].

З урахуванням наявних наукових даних, причинний розвиток інфекційної хвороби нам представляється таким чином (мал. 1).

Мікроорганізм (збудник). Він є головним персонажем самої дії, оскільки без збудника весь предмет розмови втрачає сенс. Він несе в собі як механізми свого захисту (має оболонку, можливість пересуватися і т.ін.), так і чинники, що дозволяють поводитися агресивно, знаходячись в біологічному середовищі (має пристосування для прикріплення до об'єкту, містить ферменти, токсичні речовини тощо). Але найголовніше і принциповіше, так це той факт, що збудник є представником співтовариства мікроорганізмів, які можуть виступати як ініціююча причина. Самі мікроорганізми, якщо вони не гинуть, володіють здатністю утворювати колонії і реалізують її незалежно від місця локалізації. Колонії, що утворилися, є багатоклітинними асоціаціями з властивостями багатоклітинного організму.

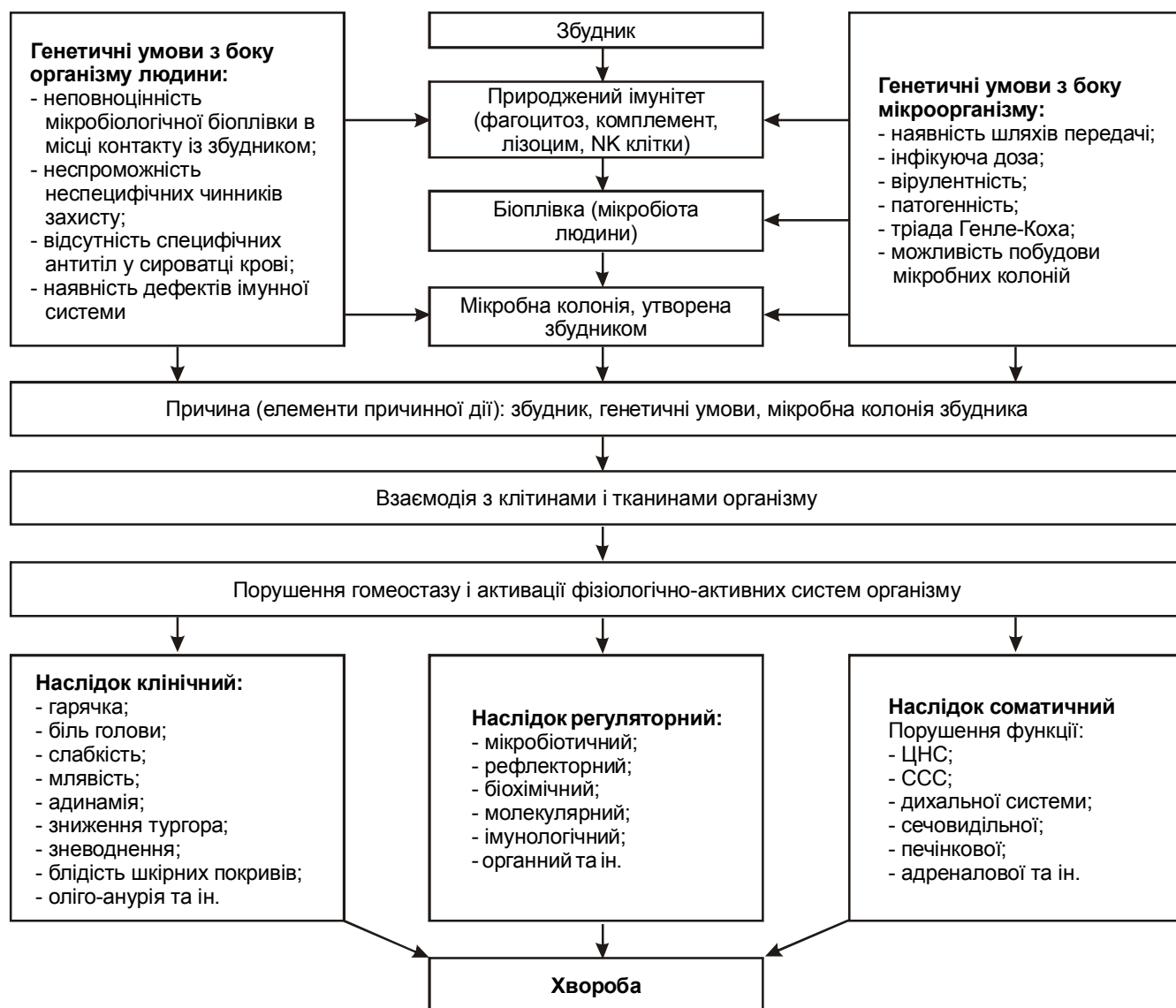
Макроорганізм. Так само є не менш важливим персонажем, оскільки вся дія розгортається на його «території» і при його безпосередній участі. Особливість участі макроорганізму в розвитку інфекційної хвороби полягає в тому, що в самому організмі людини кількість мікроорганізмів (бактерій, вірусів, грибів і ін.) в 10-100 разів більша, ніж клітин людського організму [8-10].

Бактерії, що населяють людину, існують у вигляді цілісних структур (біоплівки, ланцюжків, матів і мікроколоній), здатних не тільки впливати на характеристику довкілля, але й характеризуються функціональною спеціалізацією клітин, що їх складають. Це дає їм можливість активно реагувати і системно підвищувати стійкість до несприятливих чинників (наприклад, антибіотиків, «чужих» мікроорганізмів, соляної кислоти шлунку тощо) і ефективніше використовувати живильні речовини [11-14].

Біоплівка складається з різноманітних мікроорганізмів (більше 600 видів) і покриває організм людини, як ззовні, так і зсередини, як рука в рукавичці, і має науковий термін «мікробіота». Вся мікрофлора людини є біоценозом, що складається з біотопів («місце життя»), перебуває на шкірі, слизових оболонках, у ротовій порожнині, носоглотці, стравоході, шлунку, тонкій і товстій кишках, уретрі [8, 9]. Сама ж біоплівка є дуже міцною системою, в яку не можна впровадити чужорідний штам [15], характеризується морфологічною і фізіологічною гетерогенністю клітин, що до неї входять, і, як вважають, генетично детермінована [16].

Важливою обставиною, що характеризує мікробні популяції, є виявлений у них «ефект кворуму», тобто

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ



Мал. 1. Схема формування причини інфекційної хвороби.

здатність мікробів обмінюватися інформацією і ухвалювати рішення, важливі для взаємодій мікроорганізму і господаря або усунення мікробних конкурентів. Ця інформація здійснюється декількома шляхами: а) безпосередньо (фізичний контакт), б) за допомогою хімічних агентів – феромонів, в) за рахунок генерації фізичних полів [17-19].

Всі ці особливості мікроорганізмів, які як населяють організм людини, так і знаходяться за його межами, роблять мікробні співтовариства, що здаються стихійними і роз'єднаними, фактично багатоклітинним, багатомільйонним організмом [8, 15].

Інфікування. Представлені вище дані переконливо свідчать, що момент інфікування, тобто попа-

дання мікроорганізмів в (на) людський організм, не супроводжується ніякою їх дією «на органи і тканини» організму, як це широко представлено в навчальній і науковій літературі. Мікроорганізм, що потрапляє ззовні, завжди спочатку стикається з мікробним співтовариством організму людини, яке покриває його ззовні і зсередини у вигляді біоплівки і є генетично детермінованим. Тому будь-який, але не «свій» мікроорганізм, що потрапляє на біоплівку, розглядається як «чужий» і, найчастіше, благополучно гине. Враховуючи величезні можливості обміну мікроорганізмів серед людей (при одному рукостисканні чистими руками передається 32 мільйони мікробів!, поцілунок (зіткнення губ і язика) приводить до кон-

такту з 42 мільйонами мікробів [20]), що відбуваються щодня без наслідків, можна припустити, що механізм нейтралізації сторонніх мікроорганізмів налагоджений добре. І до тих пір, поки наша біоплівка не пошкоджена яким-небудь чинником (хімічним, фізичним, біологічним, радіаційним і т. д.), ніякої хвороби не виникне, тому що мікроорганізм, що потрапив ззовні, є, перш за все, генетично чужорідним і не може отримати право на життя, тобто можливість створювати свою колонію, а раз немає колонії, немає і пошкоджувального потенціалу. Тому що самі по собі окремі мікроорганізми, навіть у великій кількості, не становлять для організму загрози. Паралельно з цим механізмом, але на цьому ж етапі, тобто коли ще далеко до «дії на клітини і тканини організму», існує інший бар'єр захисту, що є природженим імунітетом у вигляді фагоцитозу, комплементу, лізоциму і NK-клітин.

У розумінні цього питання поки багато неясного, крім того, наші знання, на жаль, недостатні і в питаннях і про бактеріоносійство, персистенцію та інші ситуації. Не розглядаємо ми тут і питання про автоінфекцію, яка зазвичай формується мікроорганізмами в місцях, не властивих для їх локалізації в здоровому організмі. Факт їх існування не суперечить пропонуваній схемі причинності, але вимагає окремого розгляду.

Якщо, з огляду на ряд обставин, у тому числі і недостатності (слабкості) вродженого імунітету, відбувається руйнування біоплівки організму людини і утворення колонії збудником, що потрапив ззовні, тільки тоді створюються передумови до можливого контакту патогена з клітинами і тканинами самого організму. Так от, згадані вище «ряд обставин» і є якраз тими генетичними умовами, без наявності або розвитку яких не може відбутися руйнування біоплівки і втрата своїх захисних якостей вродженого імунітету, а значить, не відбудеться і контакту патогена з клітинами і тканинами людини, тобто не виникне стан, що іменується хворобою.

Генетичні умови. Це ті умови, без яких не може розвинутися хвороба, і є вони як з боку людини, так і з боку мікроорганізмів.

З боку людини:

- неповноцінність мікробіологічної біоплівки, що покриває наш організм у місці контакту зі збудником;
- неспроможність неспецифічних факторів захисту;
- відсутність специфічних антитіл у сироватці крові до конкретного збудника;
- наявність дефектів імунної системи.

З боку мікроорганізму:

- наявність шляхів передачі, характерних для збудника;
- наявність інфікувальної дози;
- наявність так званих факторів «агресії» (здатності прикріплюватися до інших клітин, схильність до адгезії, наявність ферментів, таких як гіалуронідаза, стрептокіназа, протеази тощо);
- наявність ознак, характерних для тріади Генле-Коха;
- здатність побудови мікробної колонії.

Що ж до генетичних умов, з якими людина могла б жити скільки завгодно часу, не хворіючи, то вони, вступивши у взаємодію з мікроорганізмом, самоскасовуються (втрачають свою нейтральність) і стають елементом причинної взаємодії, інакше кажучи, складовою частиною (елементом) причини.

Таким чином, причина розвитку інфекційної хвороби складається з елементів причинної дії: мікроорганізму, що представляє колонію йому подібних в тому або іншому місці локалізації в організмі, і генетичних умов – як з боку людини, так і з боку мікроорганізму.

Внаслідок дії елементів причинної взаємодії з клітинами тканин людського організму відбувається їх руйнування, а також попадання мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності у внутрішнє середовище організму, перш за все в кров. Це супроводжується порушенням гомеостазу і активацією фізіологічно-активних систем організму людини: біогенних амінів, протеаз, імунної системи, калікреїн-кінінової, згортальної, простагландинів, інтерлейкінів тощо. Надмірна активація цих систем, що поєднується із зниженням рівня їх інгібіторів, супроводжується значним збільшенням рівня їх активних компонентів, точкою прикладання яких є мікроциркуляторне русло, ЦНС, життєво-важливі системи організму: адреналова, гомеостазу, серцево-судинна, дихальна, сечовидільна та ін. Внаслідок цього відбувається порушення їх функцій і, як результат, розвиток наслідків на клінічному, регуляторному і соматичному рівнях. Цей момент і є початком хвороби в нашому розумінні. У разі розвитку інфекційної хвороби, клінічним проявом наслідків, які визначаються за допомогою органів чуття, будуть гарячка, біль голови, слабкість, млявість, адинамія, зниження тургора, зневоднення, блідість шкірних покривів, оліго-анурія та інші симптоми. Іноді вони можуть виникнути відразу, але частіше виявляються через якийсь час (тривалість інкубаційного періоду). Регуляторні наслідки проявлятимуться порушеннями на мікробіотичному, клітинному, рефлексаторному, молекулярному і, мабуть, органному рівнях.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Результат цієї взаємодії виникає відразу і, при відповідних дослідженнях, може бути зафіксований. Наслідки соматичні виявлятимуться порушенням функції центральної нервової, серцево-судинної, дихальної, сечовидільної, печінкової, адреналової систем тощо.

Узагальнюючи наведені роздуми, можна вважати, що причиною інфекційної хвороби є такі елементи причинної взаємодії: збудник, генетичні умови з боку організму людини, генетичні умови з боку мікроорганізму. При взаємодії з клітинами і тканинами людини вони приводять до формування наслідку, що виявляється клінічними симптомами, які відображають порушення функцій різних органів і систем, тобто розвитком хвороби.

Література

1. Ерохин В.Г. Гносеологические аспекты проблемы причинности в медицине (философские вопросы этиологии и патогенеза болезней) / В.Г. Ерохин. – М., 1981. – 190 с.
2. <http://www.immun.ru/immun/hai/hai1>
3. Супотницкий М.В. Очерки истории чумы / М.В. Супотницкий, Н.С. Супотницкая. – В 2 кн. – Кн. 1: Чума добактериологического периода. – М.: Вузовская книга, 2006. – 468 с.
4. Супотницкий М.В. Очерки истории чумы / М.В. Супотницкий, Н.С. Супотницкая. – В 2 кн. – Кн. 2: Чума бактериологического периода. – М.: Вузовская книга, 2006. – 696 с.
5. Давыдовский И.В. Общая патология человека / И.В. Давыдовский. – М.: Медицина, 1969. – 306 с.
6. Адо А.Д. <http://dommedika.com/psixiatria/803.html>
7. Веселкин П.Н. Воспаление. ... Патологическая физиология обмена веществ / Редакторы тома: А.Д. Адо, П.Н. Веселкин. – Т. II. – М.: Медицина, 1966. – 390 с.
8. Бондаренко В. Микрофлора человека: норма и патология / В. Бондаренко // Наука в России. – 2007. – №1.
9. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта / М.Д. Ардатская // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 11-12. – С. 331-332.
10. Парфенов А.И. Энтерология на рубеже 20 и 21 веков / А.И. Парфенов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – № 3. – С. 41-44.
11. Shapiro J.A. Sequential events in bacterial colony morphogenesis / J.A. Shapiro, D. Trubatch // Physica D. – 1991. – Vol. 49, N 1-2. – P. 214-223.
12. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б.А. Шендеров // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 1. – С. 61-65.
13. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследований / Б.А. Шендеров // Вест. Рос. АМН. – 2005. – № 12. – С. 13-17.
14. Asquith M. An innately dangerous balancing act: intestinal homeostasis, inflammation, and colitis-associated cancer / M. Asquith, F. Powrie // J. Exp. Med. – 2010. – Vol. 207, N 8. – P. 1573-1577.
15. Осипов Г. Невидимый орган – микрофлора человека – <http://www.rusmedserv.com/microbdiag/invisibleorgan.htm#b6> . <http://www.rusmedserv.com/microbdiag/invisibleorgan.htm>
16. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б.А. Шендеров // Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. – М., 1998. – Т. 2. – 416 с.
17. Олескин А.В. Колониальная организация и межклеточная коммуникация у микроорганизмов / А.В. Олескин, И.В. Ботвинко, Е.А. Цавкелова // Микробиология. – 2000. – № 3. – С. 309-327.
18. Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий / В.Д. Грузина // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, № 10. – С. 32-39.
19. Thomas C.M. Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine / C.M. Thomas, J. Versalovic // Gut Microbes. – 2010. – Vol. 1, N 3. – P. 1-16.
20. <file:///localhost/C:/Users/Игорь/Desktop/для%20удаления/Бактерии.%20Вирусы.%20-%20Космическая%20Этика.mht>

TO THE QUESTION OF CAUSALITY IN MEDICINE

I.V. Bohadelnikov, A.V. Bobrysheva, O.O. Kryuher, N.I. Muzhetskaya

SUMMARY. ideas of monocausality (one of causality) in the development of infectious diseases opposed the scheme, according to which the concept of "cause" includes the causative agent of infectious disease, genetic conditions necessary for development of disease and interaction with body tissues.

Key words: etiology, causality, medicine, infectious diseases.

Отримано 6.05.2014 р.

© Ємець М.А., 2014
УДК 616.988.23-036.22(477)

М.А. Ємець

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ НАГЛЯД ЗА ПОЛІОМІЄЛИТОМ І ГОСТРИМИ В'ЯЛИМИ ПАРАЛІЧАМИ В УКРАЇНІ

Український центр з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України

Наведено дані про стан епідеміологічного нагляду, що проводиться закладами Державної санітарно-епідеміологічної служби та Українського центру з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України. Проаналізовано заходи, спрямовані на підтримку статусу країни, вільної від циркуляції «дикого» поліовірусу.

Ключові слова: поліомієліт, гострий в'ялий параліч (ГВП), програма ліквідації поліомієліту, статус, вільної від поліомієліту країни, моніторинг ентеровірусів.

В Україні проводяться заходи щодо підтримки статусу країни, вільної від поліомієліту. Досягнуті у минулому тисячолітті успіхи в реалізації Програми ліквідації поліомієліту стали можливими завдяки цілеспрямованій та ефективній роботі епідеміологів, вірусологів, педіатрів, інфекціоністів, невропатологів, середніх медичних працівників. Завдяки технічній підтримці ВООЗ та ЮНІСЕФ створено потужний імунний прошарок серед населення віком до 20 років, що забезпечило можливості для здорового та продуктивного життя.

Сьогодні епідемічна ситуація щодо поліомієліту у світі є неблагополучною. Крім відновлення циркуляції «дикого вірусу поліомієліту» у деяких країнах, є три ендемічні території: північна Нігерія, прикордонні райони Афганістану та Пакистану. Поки у світі є хоча б одна інфікована поліомієлітом дитина, існує реальна загроза розповсюдження його в інші країни.

У минулому році медична спільнота була стурбована виявленням «дикого вірусу поліомієліту» у стічних водах на території Ізраїлю, що свідчить про розширення географічної зони циркуляції вірусу та можливість подальшого розповсюдження.

Недостатнє забезпечення вакцинами та громадська недовіра до щеплень в Україні в кінцевому результаті створили небезпечну ситуацію щодо захисту дітей від поліомієліту, знизивши до критичного рівень охоплення щепленнями. Саме через недостатнє охоплення щепленнями проти поліомієліту Україна значиться у списку ВООЗ як неблагополучна країна щодо загрози виникнення спалаху захворювання. Ці обставини змусили фахівців закладів Державної санітарно-епідеміо-

логічної служби та Українського центру з контролю та моніторингу захворювань МОЗ приділити цій проблемі особливу увагу.

В рамках виконання міжнародної програми глобальної ліквідації поліомієліту посилено контроль та підвищено вимоги до епідеміологічного нагляду за гострими в'ялими паралічами (ГВП)/поліомієлітом. У кожному регіоні збільшено розрахункове (планове) число активно виявлених і лабораторно обстежених випадків ГВП, що проводиться з метою раннього виявлення занесення та розповсюдження «диких» поліовірусів або циркуляції поліовірусів вакцинного походження.

У 2013 р. закладами охорони здоров'я активно виявлено 121 випадок ГВП, у 2012 р. – 119 випадків. Цей показник захворюваності у 2013 р. склав 1,85 на 100 тис. дітей віком до 15 років. Відзначено недостатнє виявлення ГВП у Вінницькій, Волинській, Закарпатській, Кіровоградській, Луганській, Львівській, Полтавській, Рівненській, Харківській, Херсонській, Черкаській, Чернівецькій областях та м. Києві. Жодного випадку не виявлено у Житомирській області.

З метою диференційної діагностики з поліомієлітом та поліомієлітоподібними захворюваннями усіх хворих із синдромом ГВП обстежено у вірусологічних лабораторіях Державної санітарно-епідеміологічної служби та Українського центру з контролю та моніторингу захворювань МОЗ.

Серед виявлених ГВП зареєстровано 22 (18,2 %) «гарячі випадки» у дітей, що не мають щеплень відповідно до календаря: в Одеській – 5, Донецькій – 4, Закарпатській, Івано-Франківській, Львівській, Рівненській – по 2, Вінницькій, Київській, Миколаївській, Чернівецькій областях та м. Києві – по 1. Не отримали жодної дози поліомієлітної вакцини 15 дітей, 1 дозу отримали 3 дітей, 2 дози – 4 дітей.

Єдиним ефективним заходом для запобігання розповсюдженню «дикого поліовірусу» є своєчасне щеплення дітей. На жаль, в Україні охоплення дітей віком до 1 року трьома дозами вакцини проти поліомієліту є невчасним та недостатнім: у 2011 р. цей показник становить 54,3 %, 2012 – 73,7 %, 2013 – 62,0 %. Для по-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

рівняння, середній рівень охоплення щепленнями в Європі та США становить понад 90 %.

Території України, де не досягнуто необхідного рівня охоплення вакцинальним комплексом дітей першого року життя, піддаються серйозній загрозі занесення «дикого» поліовірусу.

У 2013 р. запроваджено додатковий епідеміологічний нагляд за ентеровірусною інфекцією. В усіх регіонах України здійснюється моніторинг за циркуляцією ентеровірусів у зовнішньому середовищі, серед хворих осіб і здорових дітей. Аналіз результатів цієї роботи свідчить про нестійку епідемічну ситуацію щодо захворюваності на ентеровірусну інфекцію, яка вимагає проведення відповідних профілактичних заходів.

Фактори передачі ентеровірусної інфекції здебільшого мають фекально-оральний механізм реалізації, що характерний для гострих кишкових інфекцій, тому успіх подолання проблеми залежить від багатьох чинників: соціальних і природних факторів, життєвого рівня, гігієнічної поведінки населення, формування культури профілактики хвороб.

Епідеміологічний нагляд в Україні за ГВП/поліомієлітом проводиться відповідно до міжнародних стандартів та рекомендацій ВООЗ та є синхронним з іншими країнами, що підтримують міжнародні ініціативи та моделі для міжнародної співпраці в охороні здоров'я.

Незалежні міжнародні експерти ВООЗ, які працювали в Україні у 2013 р., дали високу оцінку системі епідеміологічного нагляду за ГВП/ поліомієлітом, визнали її спроможність виявляти «дикі» або вакциноспоріднені поліовіруси у випадках завезення та запобігти їх розповсюдженню. Аналогічну оцінку нашій системі, яка продемонструвала високі потенційні можливості, було надано експертом ВООЗ у 2012 р.

Надалі ВООЗ рекомендує у планах дій на випадок завезення та виявлення «дикого» поліовірусу забезпечити готовність закладів охорони здоров'я протистояти загрозі. Міжнародні експерти попереджають – якщо країна хоче уникнути спалахів поліомієліту та інших захворювань, необхідно побороти страх і недовіру до щеплень. Насамперед, необхідно визначити території, на яких необхідно здійснювати посилений епіднагляд – з низьким рівнем охоплення щепленнями проти поліомієліту, віддалені райони, де доступ до медичних послуг

обмежений, території з мігрантами і незареєстрованими групами населення та такі, що мають торгові зв'язки з неблагополучними по поліомієліту країнами. Слід здійснювати активне виявлення підозрілих і ретроспективних випадків ГВП, використовувати усі можливості для визначення імунного статусу та вирішення питання щодо імунізації всіх дітей вакциною проти поліомієліту відповідно до календаря щеплень, особливо дітей віком до 5 років.

Від своєчасності прийнятих рішень, забезпечення та підтримки необхідного рівня охоплення щепленнями дітей залежить у майбутньому здоров'я нації та її епідемічне благополуччя.

Поліомієліт – інфекційне захворювання, яке уражає, в основному, дітей віком до 5 років. Вірус поліомієліту, який проникає в організм через рот та розмножується у кишечнику, уражає нервову систему і за декілька годин може призвести до повного паралічу. Першими симптомами є гарячка, втомлюваність, біль голови, блювання, ригідність м'язів шиї та біль у кінцівках. В одному з 200 випадків інфікування розвивається незворотний параліч. Понад 5 % з числа паралізованих людей помирає від паралічу дихальних м'язів. Поліомієліт – невиліковне захворювання, йому можна тільки запобігти. Введення поліомієлітної вакцини відповідно до календаря щеплень захищає дитину на все життя.

EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF POLIOMYELITIS AND ACUTE FLACCID PARALYSIS IN UKRAINE

M.A. Yemets

SUMMARY. In the article data of epidemiological surveillance conducted institutions of the State Sanitary and Epidemiological Service and the Ukrainian Center for Disease Control and monitoring of the Ministry of Health of Ukraine are presented. The measures aimed at maintaining the status of wild polio-free country are investigated.

Key words: *poliomyelitis, acute flaccid paralysis, polioeradication program, the status of polio-free country, enterovirus monitoring.*

Отримано 26.03.2014 р.

© Колектив авторів, 2014
УДК 616.34:616.9-036.22(477.84)

В.О. Паничев, Н.В. Цяпа, М.М. Павельєва, І.В. Кулачковська, С.В. Маціпура
МАТЕРІАЛИ ЕПІДРОЗСЛІДУВАННЯ СПАЛАХУ КИШКОВОЇ
ІНФЕКЦІЇ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Головне управління держсанепідслужби у Тернопільській області,
ДУ «Тернопільський обласний лабораторний центр держсанепідслужби України»

У ліквідації спалахів кишкових інфекції основну роль відіграє своєчасна організація протиепідемічних заходів в осередку із домінуючим впливом на другу ланку епід-процесу – механізм передачі, адже масштаби спалаху залежать від оперативності дій щодо встановлення та припинення дії ймовірних факторів передачі.

Ключові слова: спалах, кишкові інфекції, сальмонельоз, *Salmonella enteritidis*, захворюваність.

Сальмонельоз займає провідне місце в структурі діарейних захворювань бактерійної етіології, перебіг якого характеризується вираженими клінічними ознаками або безсимптомним бактеріоносійством збудника, найбільш небезпечного в епідзначенні.

Актуальність сальмонельозу як типового зооантропоного захворювання зумовлена його поширенням серед тварин і птахів, циркуляцією збудників у зовнішньому середовищі, схильністю до виникнення спалахів серед населення.

Мета роботи: запобігання виникненню групових випадків, спалахів кишкових інфекцій, масових харчових отруєнь на території області при проведенні святкувань, урочистостей у закладах громадського харчування.

Завдання – ефективного проведення комплексу профілактичних і протиепідемічних заходів в осередках кишкових інфекцій.

У серпні 2013 р. на території області зареєстровано спалах кишкової інфекції, пов'язаний із святкуванням весілля в закладі громадського харчування. З приводу захворювання за медичною допомогою звернулося і було госпіталізовано 53 особи, в т. ч. 14 дітей. За результатами лабораторних досліджень встановлено збудника інфекції – сальмонелу (*Salmonella enteritidis*).

Характеристика спалаху відповідала класичним проявам епідпроцесу із якісними та кількісними ознаками – раптовий короткочасний підйом захворюваності в обмеженій групі населення (випадки захворювання серед гостей весільного застілля), на визначеній території, одномоментне зараження від спільного джерела інфекції

(хвора тварина, м'ясо якої використовувалось для приготування страв) за рахунок спільного механізму та факторів передачі збудника (готові страви). Короткий інкубаційний період (декілька годин від моменту вживання страв), клінічні прояви (56 % хворих з тяжким і середньотяжким перебігом захворювання) вказали на значне розмноження та накопичення збудника в харчових продуктах (8 інфікованих страв).

З метою ліквідації спалаху та запобігання виникненню повторних випадків захворювання спеціалістами держсанепідслужби організовано необхідний комплекс протиепідемічних заходів. Осередок проіснував протягом одного інкубаційного періоду, інфекція не поширилась за його межі.

Епідрозслідування розпочато в день отримання перших термінових повідомлень про випадки кишкової інфекції. Визначено межі осередку з оформленням списків хворих і контактних осіб, проведено ретроспективну оцінку даних епіданамнезу, організовано першочергові заходи щодо припинення дії ймовірних факторів передачі інфекції, відібрано матеріал для лабораторного дослідження. За результатами отриманих даних епідрозслідування проінформовано держсанепідслужбу України, ДЗ «Центральна санітарно-епідеміологічна станція МОЗ України» у письмових донесеннях.

Результати епідрозслідування дали підставу стверджувати, що джерело інфекції – хвора свійська тварина, м'ясо якої (свинина) без супровідних документів, що засвідчують якість та походження, було придбано на продовольчому ринку для приготування страв у барі-ресторані, де проводилось весілля. Фактори передачі: інфіковані збудником (*S. enteritidis*) страви – 8 зразків, складовою переважної більшості яких був м'ясний фарш.

З метою пошуку джерела інфекції спеціалістами держсанепідслужби здійснювались виходи на продовольчі ринки за епідпоказаннями із відбором змивів з об'єктів зовнішнього середовища, взірців сировини та м'ясних продуктів. Під час розслідування з'ясовано, що на продовольчому ринку система реєстрації проведе-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ної експертизи недосконала і полягає тільки в кількісній оцінці щодо виданих документів. Тому отримати дані: хто здійснює реалізацію, кількість сировини, наявність супровідної документації, що засвідчує якість і походження (ветдовідки, ветсвідоцтва), неможливо. З'ясовано, що контроль за реалізацією сировини з боку адміністрації продовольчих ринків практично не здійснюється.

За умови наявної контамінованої сировини, в закладі громадського харчування відбулося вторинне (механічне) забруднення під час приготування страв персоналом і сторонніми особами, що залучались для обслуговування. Крім того, накопиченню та розмноженню збудника в харчових продуктах сприяли: недотримання температурного режиму при зберіганні швидкопсувних продуктів, товарне сусідство при зберіганні сировини та готових страв, використання немаркованого розроблювального інвентарю (дошки, ножі), невпорядковане його зберігання, недотримання режимів миття та дезінфекції.

Під час розслідування спалаху обстежено на тифодизгрупу інфекцій 139 осіб, у тому числі 53 хворих, відібрано для лабораторного дослідження 260 змивів на патогенну флору з об'єктів довкілля, 91 взірць харчових продуктів (сировина, напівфабрикати, залишки готових страв у домашніх осередках організаторів весілля), 7 взірців води.

За результатами бактеріологічних досліджень збудник *Salmonella enteritidis* виділено та ідентифіковано: у 7 хворих та 2 контактних, 3 змивах на патогенну флору з об'єктів зовнішнього середовища, 8 взірцях харчових продуктів – готових стравах.

З метою проведення диференційної діагностики щодо виключення або підтвердження бактеріоносійства серед хворих і контактних осіб, в яких бактеріологічно виділено збудник, було організовано додаткові серологічні дослідження із використанням еритроцитарного сальмонельозного діагностичного реактиву. Результати засвідчили активний перебіг захворювання, тобто підтвердили одночасне зараження від спільного джерела збудника.

У плані взаємoinформації опрацьовувались дані ветеринарної служби стосовно циркуляції збудників сальмонельозу серед тварин і птиці на території області, результати лабораторних досліджень (змиви з об'єктів зовнішнього середовища, сировина, харчові продукти). З початку року кількість випадків захворювань на сальмонельоз серед тварин і птахів практично нульова, результати лабораторних досліджень – від'ємні.

Статистичні дані держсанепідслужби стосовно реєстрації серед населення області випадків захворювання на сальмонельоз і бактеріоносійство збудника, ре-

зультати лабораторних досліджень з ідентифікацією збудників за серогрупами вказують на більшу поширеність інфекції серед людей, ніж серед тварин та птахів, що суперечить логіці та канонам епідеміології.

Слід зазначити, що в межах сьогоденних обмежених повноважень спеціалісти держсанепідслужби не можуть здійснювати повноцінне епідрозслідування випадків захворювань населення кишковими інфекціями, де джерелом є тварини та птиця. Статею 5 Закону України «Про якість та безпеку харчових продуктів та продовольчої сировини» № 2809 – VI від 06.09.2005 р. передбачено розмежування функцій за об'єктами нагляду між ветеринарною та санітарно-епідеміологічною службами стосовно сировини та готових харчових продуктів. При розслідуванні спалаху виник ряд проблем щодо здійснення перевірок, обстежень, лабораторних досліджень на об'єктах нагляду ветеринарної служби.

Спеціалісти держсанепідслужби перевірки об'єктів нагляду здійснюють у відповідності до постанови Кабінету Міністрів України від 19.09.2012 р. № 869 «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2011 р. № 1405 «Про затвердження критеріїв, за якими оцінюється ступінь ризику від впровадження господарської діяльності для санітарного та епідемічного благополуччя населення та визначається періодичність здійснення планових заходів державного нагляду (контролю)», згідно якої підприємства харчової промисловості, заклади громадського харчування та торгівлі належать до об'єктів середнього та незначного ступеня ризику, відповідно періодичність планових перевірок складає один раз на три або п'ять років.

Зважаючи на ситуацію, яка сприяє виникненню спалахів гострих кишкових інфекцій та масових харчових отруєнь, вважаємо за доцільне внести заклади громадського харчування та підприємства з виробництва продукції, небезпечної в епідемічному відношенні, до суб'єктів господарювання з високим ступенем ризику (перевірка не частіше ніж один раз на рік), діяльність яких пов'язана з виробництвом продуктів харчування високого ступеня ризику для здоров'я людей, перелік яких зазначено в Постанові Головного державного санітарного лікаря України № 36 від 27.12.2012 р. «Про реалізацію статей 6, 44, 46 Закону України «Про безпечність та якість харчових продуктів».

Висновки

1. Матеріали епідрозслідування підтвердили закономірне явище епідпроцесу, закони епідеміології при зооантропонозних інфекціях. Джерелом сальмонельозу для людини є тварина.

2. Недосконала організація ветеринарно-санітарної експертизи сировини на продовольчих ринках, недотримання вимог чинного законодавства при здійсненні

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ринкової торгівлі, а також відсутність контролю з боку адміністрації ринків, створюють можливості реалізації м'яса хворих тварин, контамінованого патогенними збудниками.

3. З метою запобігання масовим харчовим отруєнням, груповим випадкам чи спалахам сальмонельозу слід налагодити дієвий контроль, в тому числі лабораторний, за сировиною (м'ясо тварин, птиці, яйця, молокопродукти – молоко, сир, сметана), що реалізуються на продовольчих ринках.

4. Вважаємо за доцільне на законодавчому рівні надати повноваження держсанепідслужбі – при розслідуванні спалахів інфекційних захворювань серед населення, здійснювати повний комплекс дій та заходів, спрямованих на встановлення джерел збудників інфекції, причин і обставин, що сприяли зараженню людей.

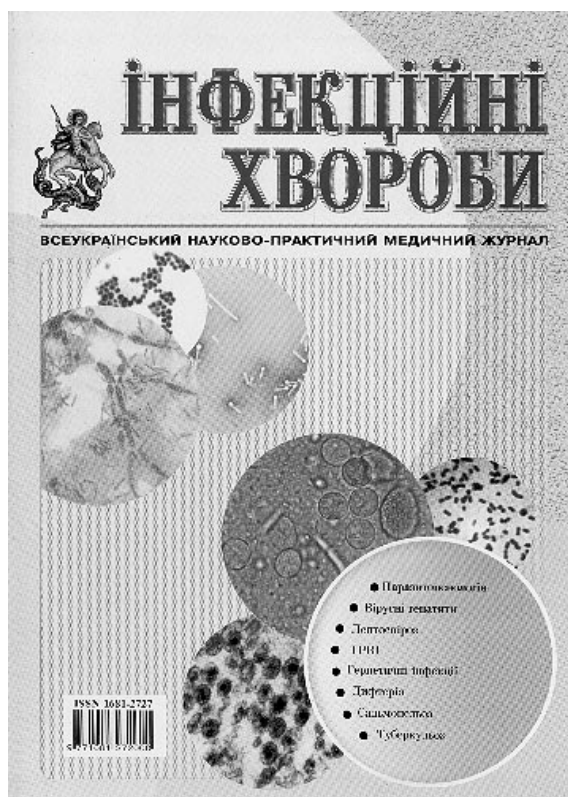
MATERIALS EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATED THE OUTBREAK OF INTESTINAL INFECTION IN TERNOPIL REGION

V.O. Panychev, N.V. Tsiapa, M.M. Pavelyeva, I.V. Kulachkovska, S.V. Matsipura

SUMMARY. *In the elimination of outbreaks of intestinal infections fundamental role played by the timely organization of preventive measures in the hearth of the dominant influence of the second link of epidemic process – transfer mechanism, since the extent of the outbreak depends on the efficiency of action for the establishment and termination of the probable factors of transmission.*

Key words: flash, intestinal infections, salmonella, *Salmonella enteritidis*, morbidity.

Отримано 7.04.2014 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»

ДО ЮВІЛЕЮ ДОЦЕНТА НІНИ ІВАНІВНИ ІЛЬІНОЇ



Нещодавно відзначила свій славний ювілей авторитетний інфекціоніст, досвідчений педагог, чарівна жінка Ніна Іванівна Ільїна. Народилася вона 11 лютого 1939 р. у м. Артемівськ Донецької області в сім'ї службовця. В 1956 р. закінчила середню школу № 16 м. Івано-Франківськ. В 1957-1963 рр. навчалася в Івано-Франківському медичному інституті. Після закінчення до 1966 р. працювала лікарем акушер-гінекологом у медико-санітарній частині шахти 19-20 ім. Т.Г. Шевченка Донецької області. З 1967 до 1978 р. – асистент кафедри мікробіології Целіноградського, а потім Тернопільського медичного інституту. У 1972 р. захистила дисертацію на науковий ступінь кандидата медичних наук «Вплив вітаміну В₁ і мікроелементів на розвиток резистентності до антибіотиків у шигел Зонне». З 1979 до 1995 р. працювала асистентом кафедри інфекційних хвороб Тернопільського медичного інституту, а з 1995 р. – доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету. Н.І. Ільїна брала участь у створенні та організації кафедри інфекційних хвороб СумДУ.

Ніна Іванівна має 50-річний лікарський стаж, понад 45 років виховує молоде покоління лікарів та активно займається науково-педагогічною діяльністю – читає лекції, навчає студентів, лікарів на курсах підвищення кваліфікації, лікарів-інтернів та магістрів.

Вона навчила і випустила чимало поколінь молодих лікарів. Ювілярка – висококваліфікований фахівець, чудовий лектор, наставник і вихователь молоді.

Ільїна Н.І. – автор понад 200 наукових публікацій, двох авторських свідоцтв на винахід. Є співавтором національного підручника «Інфекційні хвороби», посібників «Діагностика, терапія інфекційних хвороб в умовах поліклініки», «Жовтяниці: діагностика, диференціальна діагностика», «Невідкладні стани в клініці інфекційних хвороб», «Інфекційні хвороби: класифікація, схеми діагностики та лікування» (українською, російською та англійською мовами), а також ряду статей у фахових виданнях, автор численних методичних рекомендацій. Активно займається науково-дослідницькою роботою з проблем вірусних гепатитів, гострих кишкових інфекцій, бешихи та паразитозів. Під її керівництвом студенти неодноразово посідали призові місця на Всеукраїнських конференціях, олімпіадах, конкурсах.

Винятково цінними рисами Ніни Іванівни є емоційна зрілість, стриманість і тактовність. Їй властиві такі якості, як чіткість, послідовність, виваженість, поважне ставлення до думок і поглядів оточуючих людей. Ніна Іванівна – високоосвічена та висококультурна людина. Вона любить художню літературу, музику.

Багато років Ніна Іванівна присвятила лікуванню і консультуванню складних хворих, які вдячні їй за лагідні та добрі слова, за підтримку. Багато з них до теперішнього часу спілкуються та радяться з нею.

Одним із найважливіших завдань Ніни Іванівни є налагодження чіткого механізму взаємодії між кафедрою інфекційних хвороб та системою практичної охорони здоров'я, санепідслужбою. Вирішує вона його завжди блискуче, завдяки підтримки з їхнього боку, удосконалює педагогічний процес.

Багато років ювілярка віддає організації боротьби з інфекційними хворобами в Сумській області, активно впроваджує в клінічну практику нові методи дослідження, лікування і профілактики. За участю Ільїної Н.І. на Сумщині впроваджено ряд вагомих нововведень. Вона брала активну участь у розробці обласних програм профілактики ВІЛ-СНІДу, «Антигепатит».

Колеги, колектив кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ і Сумської обласної клінічної

інфекційної лікарні ім. З.Й. Красовицького, студенти, лікарі-інтерни глибоко шанують ювілярку.

З приводу Вашого ювілею, вельмишановна Ніно Іванівно, щиро бажаємо Вам міцного здоров'я на довгі роки, щастя, радощів, цікавих подорожей та подальших творчих успіхів!

Асоціація інфекціоністів Сумщини,
кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією
СумДУ,
Сумська обласна клінічна інфекційна лікарня
ім. З.Й. Красовицького

Отримано 12.02.2014 р.

© Колектив авторів, 2014
УДК 61(092)

НІ КРОКУ НАЗАД, ЗАВЖДИ ВПЕРЕД (ДО ЮВІЛЕЮ ПРОФЕСОРА БОГДАНА МИКОЛАЙОВИЧА ДИКОГО)



*Лиш праця світ таким, як є, створила,
Лиш в праці варто і для праці жить.*

І.Я. Франко

2 січня 2014 р. виповнилося 75 років заслуженому діячеві науки і техніки України, доктору медичних наук, професору кафедри інфекційних хвороб та епідеміології

Івано-Франківського Національного медичного університету Богдану Миколайовичу Дикому.

Б.М. Дикий народився в 1939 р. у с. Лучинці Рогатинського району Івано-Франківської області. В 1957-1959 рр. навчався в Станіславському медичному училищі. В 1968 році з відзнакою закінчив Станіславський медичний інститут (нині Івано-Франківський національний медичний університет).

Після закінчення інституту Богдан Миколайович навчався в аспірантурі на кафедрі мікробіології. З 1971 р. працював асистентом цієї ж кафедри. В 1972 р. захистив кандидатську дисертацію, яка була присвячена вивченню ролі протейної інфекції у розвитку та підтриманні хронічних запальних процесів. Клінічне спрямування наукової роботи реалізувалось в розробці методу лікування хворих із хронічними запальними процесами, ускладненими протейною інфекцією, з використанням карбеніциліну, продигіозану і лізоциму.

З 1978 р. Б.М. Дикий зарахований на посаду асистента кафедри інфекційних хвороб, в 1982 р. обраний за конкурсом на посаду доцента даної кафедри. В 1996 р. Богдан Миколайович успішно захистив докторську дисертацію. З 1991 р. та впродовж 22 років завідував кафедрою інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного університету. За цей

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

час під його керівництвом захищено 2 докторські і 6 кандидатських дисертацій.

Науково-дослідна робота Б.М. Дикого пов'язана з вивченням клініко-імунологічного стану хворих на вірусні гепатити при фонових ендокринопатіях, особливостей перебігу інфекційних хвороб на тлі супутньої патології. Результати проведених досліджень розкрили нові сторони патогенезу гепатиту В у хворих із тиреоїдною патологією. Вчений довів, що тиреоїдні гормони суттєвим чином впливають на функціональний стан, реактивність і перебіг захворювань печінки. Вперше розроблені та запропоновані диференційно-діагностичні критерії перебігу гепатиту В із поєднаною патологією щитоподібної залози. Запропоновані ефективні схеми лікування хворих на гепатит В із супутньою патологією щитоподібної залози.

Впродовж останніх років під керівництвом Богдана Миколайовича працівниками кафедри виконувались комплексні науково-дослідні роботи з державним фінансуванням «Інфекції TORCH-групи у ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку» (2009-2011 рр.) та «TORCH-інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб: особливості перебігу, діагностики та лікування» (2012-2015 рр.). За підсумками досліджень розроблені нові алгоритми діагностики цитомегаловірусної, токсоплазмозної, герпетичної інфекцій у ВІЛ-інфікованих осіб, впроваджено в практику нові способи лікування таких хворих з використанням замісної імуноглобулінотерапії та імуnoreгуляторних препаратів на основі рибонуклеїнової кислоти. Розроблені та впроваджені нові комплексні показники оцінки епідемії ВІЛ і роботи «Центру профілактики ВІЛ та боротьби зі СНІДом». Отримані результати опубліковані у наукових працях, методичних рекомендаціях, стали основою для докторської та кандидатських дисертацій, які виконуються в даний час.

Б.М. Дикий – висококваліфікований педагог і науковець, тричі призначався Міністерством охорони здоров'я головою державної екзаменаційної комісії медичного університету.

Професор Б.М. Дикий – автор і співавтор посібників «Внутрішні хвороби», «Епідеміологія» українською, російською та англійською мовами, «Медико-профілактичні аспекти ВІЛ-інфекції та СНІДу в лікарській практиці», «Практична інфектологія». Ним написано понад 280 наукових праць, 9 методичних рекомендацій, 18 рацпропозицій, 7 винаходів, захищених патентами України.

Професор Б.М. Дикий – спеціаліст вищої кваліфікаційної категорії за фахом «Інфекційні хвороби». Як клініцист він володіє сучасними методами обстеження і лікування хворих на інфекційні хвороби, бере активну участь у патологоанатомічних конференціях, консилиумах, роботі наукового товариства інфекціоністів області. Під керівництвом Богдана Миколайовича підвищили свій рівень знань лікарі-інфекціоністи області на передатестаційних циклах, тематичних удосконаленнях, стажуваннях.

Богдан Миколайович бере активну участь у громадсько-виховній роботі. Він є головою правління обласного товариства інфекціоністів, членом редколегії медичних журналів «Інфекційні хвороби», «Архів клінічної патології», «Профілактична медицина».

У 2005 р. Богдану Миколайовичу Дикому присвоєно почесне звання Заслуженого діяча науки і техніки України.

Б.М. Дикий нагороджений почесною грамотою Міністерства охорони здоров'я України за багаторічну сумлінну працю, значний особистий внесок у розвиток вітчизняної науки та удосконалення педагогічного процесу, підготовку висококваліфікованих фахівців охорони здоров'я, високий професіоналізм, відданість справі та активну громадську позицію, а також Пам'ятною медаллю «Кращий науковець року» (2006, 2008 рр.) та дипломом «За значний особистий внесок у розвиток науки та освіти» обласної державної адміністрації та обласної ради.

Кредом життя Богдана Миколайовича Дикого є: «Munguam petrorsum, semper ingrediendum» (ні кроку назад, завжди вперед).

Отож: «Вперед!», – шановний ювіляре.

Завдяки високому професійному рівню, порядності і доброзичливості у стосунках, оптимізму Богдана Миколайовича люблять численні студенти, співробітники і друзі.

Щиро вітаємо ювіляра і бажаємо міцного здоров'я, щастя і творчої енергії на довгі роки!

*Президія Всеукраїнської асоціації інфекціоністів,
колектив кафедри інфекційних хвороб
та епідеміології Івано-Франківського
національного медичного університету,
редакція журналу «Інфекційні хвороби».*

Отримано 12.02.2014 р.

© Кравець Н.Я., Климнюк С.І., 2014
УДК 61(092)

Н.Я. Кравець, С.І. Климнюк

МИКОЛА ФЕДОРОВИЧ ГАМАЛІЯ

(до 155-річчя з дня народження та до 65-річчя від дня смерті)

Найвища радість для вченого – це усвідомлення того, що його праці приносять користь людині.

М.Ф. Гамалія

Микола Федорович Гамалія – талановитий вчений, один з основоположників мікробіології, імунології та епідеміології. Він є засновником першої бактеріологічної станції в Одесі, автор понад 300 наукових праць, значна частина яких присвячена проблемам сказу і холери. За життя Микола Федорович виховав цілу плеяду мікробіологів, які прославили ім'я свого вчителя численними працями і відкриттями.

Народився Микола Федорович Гамалія в Одесі 19 лютого 1859 р. Сім'я належала до стародавнього українського дворянського роду. Його дід – лікар, чудовий хірург, М.Л. Гамалія (написав у 1789 р. монографію про сибірку, яка була перекладена німецькою), батько – гвардійський офіцер у відставці. Батьки багатодітної родини приділяли багато уваги освіті своїх дітей. Микола навчався в приватній гімназії, яку закінчив з відзнакою, оволодів 4 іноземними мовами. Своє подальше навчання він продовжив у Новоросійському (Одеському) університеті на відділенні фізико-математичного факультету, де читали лекції великі вчені Сеченов, Ковалевський, Мечников. Наукова сфера так захопила юного Миколу, що він організував клуб для глибокого вивчення передової наукової літератури, присвяченої еволюції. Щоб розвивати і поповнювати свої знання, він вирішує зайнятися вивченням біохімії, а саме тому, що змінюється в процесі еволюції. Під час літніх канікул він працює у Страсбурзькому університеті, де вперше виконав наукову роботу, присвячену впливу кисню на бродиння і гниття.

В 1881 р. він закінчує університет у статусі кандидата наук, проте вирішує продовжити свою медичну освіту у Військово-медичній академії в Петербурзі. Під час навчання він познайомився з великими вченими Боткіним, Пашутіним, Терновським та розпочав вивчати інфекційні захворювання і помітив чітку періодичність розвитку цих захворювань. Ці знання Микола Федорович пізніше використовує в своїй книзі «Вчення про інфекцію». В 1883 р. він закінчує з відзнакою академію і повертається в рідну Одесу, де працює у міській лікарні у

відділенні нервових хвороб під керівництвом О.О. Мочутковського. У цей період він знайомиться з І.І. Мечниковим, який командує молодого талановитого лікаря в Париж у лабораторію Л. Пастера для ознайомлення з методами виготовлення вакцин (в 1885 р. Л. Пастер вивчав проблему сказу). Микола Федорович, опанувавши методику отримання вакцини, пропонує досліджувати сказ в Одесі.

В 1886 р. в Одесі була створена перша, а у світі друга, бактеріологічна лабораторія, яку очолив І.І. Мечников, де поруч з ним працювали М.Ф. Гамалія та Я.Ю. Бардах. У цій лабораторії вперше здійснили вакцинацію людей проти сказу. За перші роки смертність від вакцинації перевищувала 2,53 %, проте після удосконалення методу знизилася до 0,61 %.

Молодому вченому пропонували залишитися в Парижі, однак він сказав своєму другові і вчителю: «Дорогий вчителю, у мене на батьківщині щорічно тисячі людей вмирають від інфекційних захворювань, мене там чекають, моє місце там...»

Під час перебування в Парижі публікує близько 7 статей про сказ, а саме про параліч як один із симптомів, патолого-анатомічні особливості хвороби, статистичні дані про використання антирабійної вакцини в Росії і Франції. Гамалія пропагував ідею – вакцинуватися потрібно до проникнення збудника в органи центральної нервової системи. Микола Федорович проявив велику мужність лікаря і вченого, поставивши досліди на собі, щоб показати безпечність щеплень проти сказу.

В 1887 р. активізувалась консервативна критика щодо Луї Пастера та його методів лікування – його піддали жорсткій обструкції на засіданні Паризької медичної академії. В результаті було створено спеціальну комісію з перевірки пастерівського методу у Великобританії на чолі з відомим професором Педжетом. Саме накопичений на цей час досвід роботи Одеської бактеріологічної станції та переконлива статистика її успішних щеплень дали змогу організувати впевнений захист новаторських ідей бактеріологів. З неспростовними доказами ефективності вакцинації проти сказу на руках М. Гамалія виїхав до Англії, де виступив на засіданні комісії на захист Луї Пастера.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Саме так протягом п'яти років Микола Гамалія, постійно перебуваючи між Парижем і Одесою, допомагав Пастеру у боротьбі з реакційними науковцями й набував неоціненого теоретичного і практичного досвіду.

Повернувшись в Одесу, Гамалія захоплюється проблемою холери, яка панувала на території Російської імперії. Він встановив, що холерою заражаються через воду і вказав спосіб захисту населення шляхом упорядкування водозабезпечення. Завдяки цьому епідемію було зупинено. Микола Федорович описав вібріон у птахів, який схожий на холерний – «вібріон Мечникова». Досвід боротьби з холерою послужив темою для докторської дисертації «Етіологія холери з точки зору експериментальної патології», яка була захищена в 1892 р.

З 1899 по 1908 рр. він був директором заснованого ним бактеріологічного інституту в Одесі. В 1901-1902 рр. в Одесі виник спалах чуми. Під час розробки питань епідеміології захворювання було встановлено, що головну роль в поширенні її відіграють корабельні щурі. В 1902 р. вперше було застосовано метод «дератизації» – знищення гризунів за допомогою спеціальних речовин. На початку XX ст. на півдні Росії панувала холера, Микола Федорович розробив комплекс санітарно-гігієнічних заходів у місцях спалахів епідемії та виготовив вакцину проти холери. В 1908 р. Гамалія першим довів, що висипний тиф передається вошами. Він багато працював над проблемою профілактики висипного та поворотного тифів, холери, віспи та інших інфекційних захворювань.

В 1910 р. він ввів термін «дезінсекція» (знищення комах) для ліквідації висипного і поворотного тифів.

Розуміючи, що розвиток епідемій пов'язаний із санітарно-гігієнічними обставинами, М.Ф. Гамалія на власні кошти видає журнал «Гігієна і санітарія» (1910-1923 рр.).

З 1912 по 1928 рр. керував Вісощепним інститутом ім. Дженнера в Санкт-Петербурзі. З 1930 по 1938 рр. – був науковим керівником Центрального інституту епідеміології і мікробіології в Москві. З 1939 р. – завідувач лабораторії Інституту епідеміології і мікробіології (з 1949 р. – Інститут епідеміології і мікробіології ім. М.Ф. Гамалії).

Микола Федорович Гамалія – автор понад 300 робіт, значна частина яких присвячена проблемам сказу і холери. Їм представлений так званий інтенсивний метод щеплення. М.Ф. Гамалія вперше висунув положення про існування прихованих форм інфекції, уточнив значення строків щеплення рабічною вакциною для ефективності її дії.

Окрім цього він займався багатьма іншими проблемами. Так, ще в 1888 р. розробив спосіб виготовлення вакцини проти віспи, але лише в 1918 р. було проведе-

не масове щеплення людей проти даного захворювання. В 1894-1896 рр. описав явища так званого гетероморфізму бактерій. Це відкриття перевершило сучасне вчення про L-форми. В 1898 р. описав агенти, які викликають руйнування бактерій – бактеріолізис. Через 17 років Туортом відкриття було підтверджено і зараз відоме як бактеріофагія. Велике теоретичне і практичне значення мають роботи з отримання фільтруючих вірусів. Він довів, що збудником інфекційної анемії коней є вірус, і встановив, що сироватка крові коней, які перехворіли на дане захворювання, має лікувальні властивості.

Не менш важливі його роботи, пов'язані з туберкульозом і епідемічним грипом.

М.Ф. Гамалія розробив спосіб культивування туберкульозних паличок, який використовується і зараз для отримання вакцини БЦЖ; пізніше запропонував оригінальні способи лікування туберкульозу. Ще в 1886 р. Гамалія використовував для лікування раку молочно-кислі бактерії, а також виявив, що нервова тканина здатна відновлюватися під впливом гіалуронової кислоти.

Все своє довге життя Микола Федорович займався розробкою багатьох теоретичних питань, чому власне допомагав величезний експериментальний матеріал, отриманий ним. Ще в 1899 р. Гамалія висловив думку про «невидимих мікробів» як збудників раку. Вірусної теорії раку він дотримувався до кінця свого життя.

Його теорії інфекції, запалення, мінливості і еволюції мікроорганізмів, вчення про бактерійні отрути (токсини) належать до класичного доробку вітчизняної і світової науки і є фундаментом загальної патології, імунології, мікробіології, біохімії мікроорганізмів.

В останні роки життя він розробляв питання загальної імунології, вірусології, вивчав віспу, грип, інтенсивно працював над проблемою лікування туберкульозу.

В 1942 р. М.Ф. Гамалією було представлено метод профілактики грипу шляхом обробки слизової оболонки носа препаратами олеїнової кислоти.

В 1939 р. Микола Федорович був обраний головою, а потім Почесним головою Всесоюзного товариства мікробіологів, епідеміологів і інфекціоністів. М.Ф. Гамалія був нагороджений двома орденами Леніна, орденом Трудового Червоного Прапора.

Науковий доробок налічує величезну кількість підручників, монографій, кілька сотень статей, деякі з них були перекладені кількома іноземними мовами і витримали не одне перевидання.

Микола Федорович був неймовірно працелюбною людиною, він дивував всіх глибиною своїх думок, молодістю енергією і на 82-му році життя видав підручник для медичних вузів «Підручник медичної мікробіології», керував роботою студентського наукового гуртка [1-6].

Миколу Федоровича Гамалію можна назвати першовідкривачем у багатьох галузях знань, він заклав основи розвитку науки на багато років вперед. Людина з гострим розумом, патріот, талановитий дослідник, експериментатор, який присвятив своє життя науці. Його останніми словами в березні 1949 р. були: «Я ще повинен поправитися, мені ще так багато потрібно зробити і написати».

Література

1. Абліцов В. «Галактика „Україна“. Українська діаспора: видатні постаті» / В. Абліцов. – К.: КИТ, 2007. – С. 436.
2. Біографія М.Ф. Гамалії на веб-сторінці Російського НДІ

епідеміології і мікробіології ім. М.Ф. Гамалії: http://www.spr.ru/site_go.php?id_firm=246260

3. Гамалей Николай Федорович – стаття из Большой советской энциклопедии: <http://www.big-soviet.ru/132/19071/Гамалея%20Николай%20Федорович>

4. Калита В. Династии врачей и учёных Гамалеев — 420 лет. Хроника жизни трёх поколений / В. Калита // Здоров'я України. – № 9. – май 2006: <http://health-ua.com/articles/1297.html>

5. Миленушкин Ю.И. Николай Федорович Гамалей: Очерк жизни и научной деятельности. – М.: Изд-во АН СССР, 1954. – 160 с.

6. Сарбей В.Г. Гамалія Микола Федорович / В.Г. Сарбей // Енциклопедія історії України. Том 2. – К.: Наукова думка, 2004. – С. 47.

Отримано 20.03.2014 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