

3(77)2014

- Clostridium difficile-інфекція
- ВІЛ-інфекція/СНІД
- Хронічний гепатит С
- Грип і ГРВІ
- Внутрішньоутробні інфекції
- Діареогенні ешерихіози

3(77)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. Широбоков (Київ),
А.М. Щербінська (Київ),
О.О. Ярош (Київ).

Всеукраїнський науково-практичний
медичний журнал

Заснований у листопаді 1994 року
Виходить з 1995 року щоквартально

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

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

Журнал включено до міжнародних наукометричних баз Google Scholar та Index Copernicus

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 № 1 від 29.08.2014 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 23.09.2014 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

Зінчук О.М., Зубач О.О., Столяр Г.Л. (Львів)
Сучасні аспекти Clostridium difficile-інфекції

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Живиця Д.Г. (Запоріжжя)
Сироватковий рівень ІЛ-10 та ІЛ-17 у хворих на ВІЛ-інфекцію з тяжкою імуносупресією

Возна Х.І., Москалюк В.Д. (Чернівці)
Ендотеліальна дисфункція у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД

Козько В.М., Юрко К.В., Зовський В.М., Гвоздецька М.Г. (Харків)
Характеристика зв'язку макро- і мікроелементів з показниками імунітету у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС

Мамедова Е.С. (Київ)
Гематологічні порушення у хворих на хронічний гепатит С, ко-інфікованих ВІЛ

Черкас І.М. (Львів)
Скринінг донорської крові на вірус гепатиту С

Безродна О.В. (Київ)
Метаболічні розлади та їх вплив на перебіг HCV-асоційованого цирозу печінки

Климнюк С.І., Савчук М.М., Андрейчин Ю.М., Покришко О.В., Красій Н.І., Романюк Л.Б., Творко М.С., Ткачук Н.І., Климнюк Н.Г. (Тернопіль)
Особливості мікробіоценозу носа та носоглотки у хворих на грип та ГРВІ

Матейко Г.Б., Пилик І.І. (Івано-Франківськ)
Ефективність імунопрофілактики гострих респіраторних захворювань у часто хворюючих дітей

Боярчук О.Р. (Тернопіль)
Вплив вірусів родини Herpesviridae на імунологічні показники у дітей з гострою ревматичною лихоманкою та хронічною ревматичною хворобою серця

Станіславчук Л.М. (Вінниця)
Епідеміологічні особливості стенозуючого ларинготрахеїту у дітей

Москалюк В.Д., Рандюк Ю.О., Сидорчук А.С. (Чернівці)
Епідеміологічні особливості токсоплазмозу у жінок репродуктивного віку на Буковині

Ліпковська І.В. (Одеса)
Особливості перебігу деяких інфекційних захворювань на тлі латентної форми хронічного токсоплазмозу

CONTENTS

EDITORIAL

Zinchuk O.M., Zubach O.O., Stoliar H.L. (Lviv)
Modern Aspects of Clostridium Difficile-Infection

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Zhyvytsia D.H. (Zaporizhzhia)
IL-10 And IL-17 Serum Level in HIV-Infected Patients with Sever Immunodeficiency

Vozna Kh.I., Moskaliuk V.D. (Chernivtsi)
Endothelial Dysfunction in Patients with HIV-Infection/AIDS

Kozko V.M., Yurko K.V., Zovsky V.M., Hvozdetzka M.H. (Kharkiv)
Description of Communication Macro- and Microelements with Indicators of Immunity in HIV-Infected Patients, Patients with Chronic Hepatitis C and HIV/HCV Co-Infection

Mamedova E.S. (Kyiv)
Hematological Changes in HCV/HIV-Infected Patients

Cherkas I.M. (Lviv)
Screening of Blood Donations of Hepatitis C Virus

Bezrodna O.V. (Kyiv)
Metabolic Disorders and Their Influence on the Course of HCV-Related Liver Cirrhosis

Klymnyuk S.I., Savchuk M.M., Andreychyn Yu.M., Pokryshko O.V., Krasiy N.I., Romanyuk L.B., Tvorko M.S., Tkachuk N.I., Klymnyuk N.H. (Ternopil)
Peculiarities of Microbiocenosis in People with Influenza and Acute Respiratory Viral Infections

Mateyko H.B., Pyliuk I.I. (Ivano-Frankivsk)
The Efficiency of Immunoprophylaxis Acute Respiratory Diseases in Sickly Children

Boyarchuk O.R. (Ternopil)
Influence of Herpesviridae Family Viruses on Immunological Parameters in Children with Acute Rheumatic Fever and Chronic Rheumatic Heart Disease

Stanislavchuk L.M. (Vinnytsia)
Epidemiological Peculiarities of Laryngotracheitis in Children

Moskaliuk V.D., Randiuk Yu.O., Sydorochuk A.S. (Chernivtsi)
Epidemiologic Peculiarities of Toxoplasmosis in Bukovyna's Women of Reproductive Age

Lipkovska I.V. (Odesa)
Management Some of Infectious Diseases at the Latent Motion Form of Chronic Toxoplasmosis

ЗМІСТ

Васильєва Н.А., Жилиєв М.М., Гвоздецький А.В., Орел М.М. (Тернопіль)

Внутрішньоутробні інфекції: паралелі пренатального УЗД і патоморфологічного дослідження

Шпікула Н.Г., Деркач С.А., Воронкіна І.А., Бідованець О.Ю. (Тернопіль)

Генітальні та папіломавірусна інфекції як фактор ризику цервіцитів, ерозій і дисплазій шийки матки

Малиш Н.Г., Чемич М.Д. (Суми)

Діареогенні ешерихіози: захворюваність, етіологічний пейзаж, фактори ризику

Болецька Т.О., Чемич М.Д. (Суми)

Епідемічна ситуація з Лайм-бореліозу в Сумській області

Корнага С.І., П'ятночка І.Т., Тхорик Н.В. (Тернопіль)

Мультирезистентність мікобактерій туберкульозу у хворих з рецидивами туберкульозу легень

Скірак З.С. (Тернопіль)

Показники ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації в динаміці гострого токсичного тетрахлорметанового гепатиту

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Копча В.С., Фролова Е.Ю., Кадубець О.Я., Копча Ю.В. (Тернопіль)

Досвід застосування альфапегу при хронічному гепатиті С

Ємець М.А. (Київ)

Епідемічна ситуація щодо кору та краснухи в Україні

Паничев В.О., Цяпа Н.В., Павельєва М.М., Маціпура С.В., Кулачковська І.В. (Тернопіль)

Аналіз захворюваності на кашлюк серед щеплених осіб у 2009-2012 рр. у Тернопільській області

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Славний ювілей доцента Михайла Амбросійовича Поляка

CONTENTS

Vasylieva N.A., Zhyliayev M.M., Hvozdecky A.V., Orel M.M. (Ternopil)

68 Intrauterine Infections: Parallels Comparison Prenatal of Data Ultrasound and Perinatal Pathomorphological Research

Shpikula N.H., Derkach S.A., Voronkina I.A., Bidovants O.Yu. (Ternopil)

71 Genital and Papillomavirus Infections as a Risk Factor of Cervicitis, Erosion and Cervical Dysplasia

Malysh N.H., Chemych M.D. (Sumy)

76 Diarrheagenic Escherichiosis: Incidence, Etiologic Structure, Factors of Risk

Boletska T.O., Chemych M.D. (Sumy)

82 Epidemic Situation on Lime-Borreliosis in Sumy Region

Kornaha S.I., Pyatnochka I.T., Thoryk N.V. (Ternopil)

87 Multyrezystent Mycobacterium Tuberculosis in Recurrent Lung Tuberculosis Patients

Skirak Z.S. (Ternopil)

89 Indicators of the Endogenous Intoxication and Lipoperoxidation in the Dynamics of Acute Toxic Carbon Tetrachloride Associated Hepatitis

BRIEF REPORTS

Kopcha V.S., Frolova E.Yu., Kadubets O.Ya., Kopcha Yu.V. (Ternopil)

93 Experience of Application Alfappeg at Chronic Hepatitis C

Yemets M.A. (Kyiv)

95 Epidemic Situation in Relation to Measles and Rubella in Ukraine

Panichev V.O., Tsiapa N.V., Pavelieva M.M., Matsipura S.V., Kulachkovska I.V. (Ternopil)

98 Analysis of Whooping-Cough Morbidity among the Instilled Persons in 2009-2012 in Ternopil Region

JUBILEES AND EVENTS

100 Glorious Anniversary of Associate Professor Mykhaylo Ambrosiyovych Poliak

© Зінчук О.М., Зубач О.О., Столяр Г.Л., 2014
УДК 616.981.58:616.348-002]-02-092-036-036.22-08-084

О.М. Зінчук, О.О. Зубач, Г.Л. Столяр

СУЧАСНІ АСПЕКТИ CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ІНФЕКЦІЇ

Національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Обласне патологоанатомічне бюро, м. Львів



Набув поширення термін «хвороби цивілізації», які є, по суті, платою людини за цивілізованість.

Широке застосування антибіотиків в останні роки стало причиною різкого зростання у всіх країнах світу, зокрема і в Україні, захворюваності на *Clostridium difficile*-інфекцію (CDI). Поширення цієї хвороби набуло загрозливих масшта-

Наведено дані літератури про історію вивчення *Clostridium difficile*-інфекції, а також про етіологію, епідеміологію, патогенез, клініку, лабораторну діагностику, принципи лікування цієї інфекційної хвороби.

Ключові слова: інфекція, *Clostridium difficile*, антибіотики, псевдомембранозний коліт, фібринозне запалення, метронідазол, ванкоміцин.

Внаслідок безперервної еволюції інфекційного процесу відбувається модифікація епідеміологічних закономірностей і клінічного перебігу багатьох інфекційних хвороб – суспільне значення деяких із них зменшується, інші інфекційні хвороби актуалізуються [1]. В останні десятиріччя медична наука і практика зіштовхнулися з низкою нових інфекційних хвороб, які становлять серйозну небезпеку людству, а клінічний перебіг відомих хвороб став більш несприятливим. Технологічний прогрес людства сприяв успішній боротьбі з багатьма інфекційними хворобами, проте, як не дивно, саме він став причиною поширення багатьох інфекційних хвороб та їх несприятливого перебігу. Серед них – вірусні гепатити (переливання крові та медичні маніпуляції), поліомієліт (вакцинальні штами вірусу), ботулізм (широке застосування методів консервації продуктів), сальмонельоз (розвиток великих тваринницьких ферм), легіонельоз (системи кондиціювання повітря) тощо.

бів, турбує збільшення питомої частки тяжких форм, зростання показників летальності. За даними Федерального агентства з охорони здоров'я і якості США, кількість ушпиталених пацієнтів із діагнозом CDI у стаціонарах США зросла з 85,7 тис. осіб в 1993 р. до 346,8 тис. осіб у 2010 р., причому летальність у стаціонарах досягла 9 % [2]. Особливо вразливі до CDI особи старших вікових груп – захворюваність серед ушпиталених пацієнтів із різними діагнозами віком понад 85 років у США зросла з 300 випадків на 100 тис. населення в 1996 р. до 1100 випадків у 2008 р. [3]. Смертність від CDI в США зросла, за даними CDC, із 1999 по 2010 рр. у 10 разів [4]. Щорічно в США від CDI помирає 15-20 тис. пацієнтів [5]. Починаючи з 2000 р., тільки в США на діагностику та лікування CDI щороку витрачається близько 3 млрд доларів [6].

В 1893 р. J. Finney уперше виявив у хворого, котрий помер від тяжкої діареї після операції на шлунку, зміни, які він назвав «дифтеритичним колітом». Ця назва хвороби тривало використовувалась медиками, проте згодом була замінена терміном «псевдомембранозний коліт». У 50-ті роки XX століття помилково вважали, що причиною такого ураження є *Staphylococcus aureus* і *Candida albicans*. Тільки в 1978 р. W. George та співавт. з'ясували, що збудником хвороби є анаеробна паличка *Clostridium difficile*, і довели, що цей патоген є причиною більшості тяж-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ких нозокоміальних діарей [7]. Сам мікроб був відомий і раніше – в 1935 р. його виділили I. Hall та E. O'Toole з вмісту кишки немовляти [8], проте довгий час він уважався представником умовно-патогенної флори і йому не надавали значення у розвитку патології людини.

У відповідності з МКХ-10 CDI входить у рубрику K.91.9 «Антибіотикоасоційована діарея». Така рубрикація не зовсім вдала, адже відомі випадки CDI, які не пов'язані з прийомом антибіотиків, а дисбаланс мікробної флори кишки зумовлений іншими факторами. Діагноз «псевдомембранозний коліт», який ще часто використовується клініцистами, доцільно було б вважати діагнозом морфологічним і використовувати в практиці ендоскопістів і патоморфологів, адже фібринозне запалення на слизовій оболонці товстої кишки розвивається далеко не у всіх хворих на CDI.

Збудником хвороби є грампозитивна анаеробна бактерія, яка утворює спори і за сприятливих умов здатна синтезувати цілий ряд факторів вірулентності – гідролітичних ензимів, однак найважливішу роль у розвитку патологічного процесу відіграють екзотоксини типу A (TCDA) і B (TCDB) [9]. Значення цих токсинів у патогенезі CDI було з'ясоване на початку 80-х років збіглого століття [10]. Ураження товстої кишки спричиняють тільки токсигенні штами *C. difficile*, які становлять до 75 % всіх ізолятів.

Важливою подією у дослідженні CDI стало відкриття у 2001 р. нового епідемічного штаму збудника NAP1/027, який у більшій кількості продукує ентеротоксини у зв'язку з мутацією гальмівного гена TCDC. Цей штам виробляє в 16 разів більше токсину A і в 23 рази більше токсину B, ніж інші штами *C. difficile* [11]. Він поширений як у Північній Америці, так і в різних країнах Європи. У 2003 р. NAP1/027 спричинив епідемію CDI у 8 штатах США і канадській провінції Квебек, де померло більше ніж 200 осіб [12]. Вважається, що цей штам володіє великим епідемічним потенціалом і набув розповсюдження після широкого використання фторхінолонів у клінічній практиці.

Нині описано третій, бінарний, токсин *C. difficile* – трансферазу (CDT), який подібний до токсину *C. perfringens* [13-15]. Він продукується лише 5 % ізолятів *C. difficile* і сприяє поглибленню патологічного процесу.

Джерелом збудника є хворі на різні форми CDI, які в переважній більшості випадків вчасно не діагностуються. Такі пацієнти, перебуваючи на стаціонарному лікуванні, вчасно не ізолюються і підтримують безперервність епідемічного процесу. *C. difficile* у вигляді спор часто виявляється в медичних закладах, забруднюючи середовище перебування хворих

[16]. Спори вельми стійкі до високих температур, ультрафіолетового опромінювання, дезінфектантів та антибіотиків, що дозволяє їм тривалий час зберігатися в навколишньому середовищі. Встановлено, що епідемічному штаму NAP1/027 притаманна активніша споруючість за несприятливих умов, що інтенсифікує епідемічний процес [17, 18]. Зараження відбувається при проковтуванні спор із їжею, водою, контактом шляхом через брудні руки і предмети спільного користування. Присутність у стаціонарах пацієнтів із різноманітною патологією, яка часто перебігає на тлі імуносупресії, підвищує ризик захворювання на CDI.

Хоча традиційно CDI вважалася нозокоміальною хворобою, дослідження останніх років свідчать про переважання і подальше збільшення випадків позалікарняного зараження CDI [19-21]. Важливим є почастішання випадків, коли хворі не тільки не перебували в госпітальному середовищі, але й не отримували антибіотиків протягом останніх 90 днів [19; 22-27]. Тобто, особливістю сучасного епідемічного процесу є те, що у багатьох випадках єдиним доведеним фактором ризику був безпосередній контакт із хворим на CDI, що вказує на важливість прямої передачі збудника. P. Stark et al. (1982) запропонували гіпотезу [28], яка в останні роки має все більше і більше прихильників [29], про те, що одним із факторів ризику зараження є тісний контакт із дітьми віком до 2 років, оскільки у них часто формується безсимптомне носійство *C. difficile* (в окремих колективах до 84 % дітей). Іншим фактором ризику зараження є високий рівень носійства *C. difficile* і серед дорослих, який на окремих територіях може сягати 50 % [30]. Таким чином, формується стійкий резервуар збудника.

Оскільки хвороба спричиняється специфічним збудником, хворі є гострозаразними і потребують суворої ізоляції, реалізуються всі ланки епідемічного процесу, складається враження, що CDI є типовою інфекційною хворобою, а значить, повинна бути предметом діяльності інфекціоністів та епідеміологів. За умов спорадичної захворюваності, яка мала місце в минулому, інфекціоністи та епідеміологи не приділяли достатньої уваги цій нозологічній формі. Верифікація хвороби проводилася ендоскопістами і проктологами, які після встановлення діагнозу продовжували діагностично-лікувальну роботу у кожному конкретному випадку. Непорозумінню щодо природи псевдомембранозного коліту сприяла і підміна понять – нечітке розмежування причини хвороби (антибіотикотерапія) та етіологічного фактора (*C. difficile*).

Потрапляючи в кишковий тракт, спори проростають і перетворюються у вегетативні форми [31]. Для

розвитку коліту, зумовленого *C. difficile*, необхідні певні передумови. Основною з них є дисбаланс фекальної флори, яка за нормальних умов обмежує розмноження *C. difficile* [32]. Серед найважливіших причин порушень мікробіоти є застосування антибіотиків, причому встановлена пряма кореляція між частотою виникнення хвороби і дозою та тривалістю курсу антибіотикотерапії [33]. Найвищий ризик виникнення CDI пов'язаний із застосуванням кліндаміцину і цефалоспоринов (особливо третього покоління), помірний ризик – із прийомом амоксициліну, ампіциліну, макролідів, фторхінолонів, бісептолу, тетрацикліну і низький – пеніцилінів, левоміцетину, аміноглікозидів, іміпенему, протигрибкових і противірусних препаратів, метронідазолу, ванкомицину. Ризик зростає при тривалому застосуванні двох і більше антибіотиків [34, 35], хоча описані випадки виникнення CDI після коротких курсів лікування (навіть одноразове введення препарату), особливо цефалоспоринами, які широко застосовуються в клінічній практиці.

Оскільки випадки псевдомембранозного коліту описані ще в доантибіотичний період, логічно припустити, що не тільки антибіотики є пусковим механізмом CDI. Доведено, що на мікробіоту впливають й інші чинники – серед них природжені і набуті імунodefіцитні стани, зокрема у хворих після трансплантації органів, прийом кортикостероїдів, протипухлинних препаратів та інших імуносупресантів. Установлена пряма кореляція між ризиком виникнення CDI і віком хворих [12, 36]. Більшість хворих на CDI становлять особи вікової групи понад 65 років. 90 % всіх випадків смерті від CDI припадає саме на цю вікову категорію [35]. Проте в останні роки зросла кількість випадків CDI серед тих контингентів, які раніше не вважалися групою ризику, – молодих, до того здорових людей без ознак імуносупресії, яким проводилася антимікробна терапія, або які зазнали контакту в госпітальному середовищі. Велику стурбованість викликає почастішання виділення у молодих хворих на CDI високовірулентного штаму BI/NAP1/027 [37]. В університетській клініці Пітсбурга (США) протягом 2000–2001 рр. мали місце декілька спалахів CDI, спричинених штамом BI/NAP1/027. Хвороба у більшості випадків мала тяжкий перебіг – 10 % пацієнтів проведено екстрену колектомию [38]. Описані тяжкі випадки CDI у молодих жінок у допологовому або післяпологовому періоді, спричинених BI/NAP1/027, із летальним завершенням [37, 39].

Хвороба частіше виникає на тлі прийому інгібіторів протонної помпи, які сприяють подоланню *C. difficile* кислотного бар'єру шлунка. Має значення і преморбідний фон – онкологічні хвороби, хвороба Крона,

виразковий коліт, ішемія кишки, оперативні втручання на кишці, гемолітично-уремічний синдром, ниркова недостатність.

На тлі дисбалансу мікробної флори кишки відбувається колонізація товстої кишки токсигенними штамми *C. difficile*, інтенсивне розмноження збудника із виробленням токсинів. Екзотоксини типів А та В здійснюють прямий цитотоксичний ефект на ентероцити товстої кишки, що призводить до змін цитоскелета, розходження з'єднань між клітинами, порушення бар'єрної функції та апоптозу [9]. Окрім цього, токсини А та В провокують запальні реакції, які сприяють пошкодженню тканин і призводять до серйозних клінічних наслідків. Підвищується продукція фактора некрозу пухлин α і прозапального інтерлейкіну IL-1 β , збільшується проникність стінок судин, що зумовлює міграцію нейтрофілів і моноцитів. Це призводить до некрозу епітеліоцитів, проникнення через слизову оболонку на поверхню фібриногену і перетворення його у фібрин з формуванням фібринозного запалення [40].

Тяжкість ураження товстої кишки пов'язана не тільки з вірулентністю штамів *C. difficile*, але й зі зниженням імунної відповіді організму на токсини, зокрема зі зниженням синтезу IgG. Високий рівень у сироватці крові антитіл класу IgG до токсинів А та В *C. difficile* забезпечує захист від ураження ентероцитів. Такий антитоксичний імунітет виявляється у 60 % здорових осіб, які не хворіють на CDI або хворіють у легкій формі, проте часто є безсимптомними носіями *C. difficile* [41, 42]. Антитоксичний імунітет формується у дитячому віці, коли *C. difficile* колонізує товсту кишку 60-70 % здорових новонароджених і грудних дітей у час формування нормальної мікрофлори кишки [43]. Такі діти дуже рідко хворіють на CDI через відсутність на ентероцитах кишки рецепторного апарату для зв'язування з токсинами *C. difficile*, хоча збудник часто у великій кількості виявляється у випорожненнях таких дітей, що становить епідемічну небезпеку. Уявлення про протективну роль антитоксичного імунітету (антитіла класу IgG) до токсинів А та В лягло в основу розробки анатоксинів для використання з метою вакцинації.

Серйозною проблемою CDI є рецидивуючий перебіг. Ризик рецидиву після перенесеної первинної CDI складає 20 %. Ризик другого і наступного рецидивів збільшується до 60-65 % [44-47]. Причиною рецидивного перебігу CDI є труднощі у відновленні мікробіоти, нездатність забезпечити адекватну імунну відповідь. Крім цього, спори збудника стійкі до антибіотиків, вони можуть залишатися в шлунково-кишковому тракту і, можливо, сприяють рецидиву

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

захворювання після лікування та ерадикації вегетативних форм *C. difficile* [48].

Важливим є те, що 30-50 % рецидивів CDI зумовлені іншими штамми *C. difficile*, відмінними від штамів, які спричинили первинну хворобу, що свідчить про повторне зараження [46, 48, 49]. Якщо повторна маніфестація хвороби з'являється протягом двох тижнів після лікування CDI, слід думати про рецидив хвороби, якщо більше двох тижнів – про повторне зараження, в тому числі іншим штамом збудника.

У більшості випадків CDI клінічна картина розвивається через 3-10 днів після антибіотикотерапії, хоча цей період може скорочуватися до 1 дня і подовжуватися до 6 тижнів. У частини пацієнтів хвороба розвивається під час антибіотикотерапії. Типовими для CDI є часті неоформлені випорожнення, біль в животі, гарячка, прояви інтоксикації. За клінічним перебігом розрізняють легкий, середньотяжкий та тяжкий перебіг CDI [44]. Легкий перебіг характеризується відсутністю лейкоцитозу, частотою випорожнень до 3 разів на добу, 5-7 типом їх за брістольською шкалою. У разі середньотяжкого перебігу спостерігається лейкоцитоз до $15 \times 10^9/\text{л}$; частота випорожнень 3-10 разів на добу. Тяжкий перебіг характеризується лейкоцитозом понад $15 \times 10^9/\text{л}$, підвищенням сироваткового креатиніну більше 50 % від нормального рівня, температурою понад 38,5 °C. Частота дефекації більше 10 разів на добу, проте вона далеко не завжди корелює з тяжкістю перебігу. Свідченням тяжкого перебігу коліту при CDI є метеоризм. Блискавичний перебіг CDI характеризується тотальним ураженням слизової оболонки товстої кишки [50]. Летальність може сягати 34-57 % [51-53]. У цих випадках запалення поширюється на глибші шари кишки, що може призводити до дегенеративних змін м'язової оболонки, порушення моторики і подальшої дилатації кишки. Небезпечний для життя перебіг CDI характеризується гіпотензією, частковою або повною непрохідністю кишки, токсичним мегаколоном, внаслідок чого можлива перфорація кишки і перитоніт.

При ендоскопічному дослідженні при CDI виявляють гіперемію і набряк слизової оболонки товстої кишки, на якій виявляють жовто-білі бляшки – фібринозні плівки («псевдомембрани», «дифтерія» кишки), розміром від 2 до 15 мм, які легко знімаються з поверхні слизової, оскільки слизова оболонка представлена одношаровим епітелієм [54]. У перші дні хвороби плівка (нальоти) драглеподібна, прозора. У тяжких випадках нашарування зливаються на більшій площі. Частота виявлення фібринозних плівок становить 14-25 % при легких формах і 85-90 % – при тяжких і блискавичних формах. Переважно уражена вся

товста кишка, проте, якщо уражені лише проксимальні відділи товстої кишки, а ендоскопічне дослідження було обмежене сигмоскопією, діагноз може бути не встановлений. При сигмоскопії фібринозні плівки виявляють у половини хворих. У разі правобічного коліту клініка може обмежуватися болем у правій частині живота, а типова діарея трапляється далеко не у всіх випадках. Колоноскопії слід уникати при клініці блискавичного коліту через ризик токсичного мегаколона і перфорації, у таких хворих доцільно обмежитися ректоскопією.

Специфічна діагностика CDI ґрунтується на виявленні у фільтраті калу токсинів А та В або клостридійного білка глутаматдегідрогенази. Використовують наступні методи [49, 55, 56]:

- імуноферментний аналіз для виявлення токсинів А і В у фільтратах калу. Дослідження проводиться протягом кількох годин, чутливість методу 65-80 %, специфічність 95-98 %. Метод знайшов найширше використання;
- імуноферментний аналіз для виявлення глутаматдегідрогенази клостридій. Чутливість 85-100 % і специфічність 85-98 %;
- визначення цитотоксичності для культури фібробластів під впливом токсинів збудника у фільтраті калу. Позитивний результат — нейтралізація цитопатичного ефекту специфічною сироваткою. Чутливість 90-100 % і специфічність 99-100 %. В оперативності метод поступається ІФА;
- тест латекс-аглютинації для виявлення глутаматдегідрогенази клостридій. Чутливість методу відносно низька – 48-68 %, а специфічність – 90-96 %. Через низьку чутливість багато авторів не рекомендують його практичне застосування;
- полімеразна ланцюгова реакція для визначення токсинів А і В. Тест характеризується високими показниками чутливості і специфічності, але він ще не знайшов широкого застосування в клінічній практиці.

Бактеріологічні методи не використовуються через повільний ріст бактерій і технічні складнощі у зв'язку з необхідністю забезпечення анаеробних умов.

В Україні специфічна лабораторна діагностика CDI практично не використовується. Методом підтвердження клінічного діагнозу залишається лише ендоскопічне дослідження товстої кишки.

Першим кроком лікування CDI є відміна антибіотика, який спричинив хворобу. Також необхідно відмінити (якщо було застосовано) препарати, які послаблюють перистальтику кишки (іомідіум) [44].

У разі легкого та середньотяжкого перебігу застосовують метронідазол по 500 мг 3 рази на добу усередину 10-14 днів.

У разі тяжкого перебігу застосовують такі схеми лікування [55, 56]:

- ванкоміцин по 125 мг 4 рази на добу усередину 10-14 днів;
- ванкоміцин по 125 мг 4 рази на добу усередину + метронідазол по 500 мг 4 рази на добу в/в – хворим без ознак мегаколону (метеоризму), які протягом 5 днів не відповідають на монотерапію ванкоміцином;
- ванкоміцин по 500 мг 4 рази на добу усередину і 500 мг (на 100 мл води) ректально 4 рази на добу + метронідазол по 500 мг 4 рази на добу в/в – хворим з токсичним мегаколоном (метеоризм), кишковою непрохідністю.

При непереносимості ванкоміцину або метронідазолу можна використовувати рифампіцин по 300 мг 2 рази на добу. Хороші результати отримують від призначення імуноглобуліну в/в 400 мг/кг.

Після першого рецидиву використовують ті ж самі схеми лікування, що і при первинній хворобі.

Лікування другого рецидиву доцільно проводити ванкоміцином усередину з поступовим зниженням дози [39]: 125 мг 4 рази на день 14 днів; 125 мг 2 рази на день 7 днів; 125 мг раз на день 7 днів; 125 мг через добу 8 днів; 125 мг кожні 72 год. 15 днів.

Третій рецидив лікують ванкоміцином по 125 мг 4 рази на добу 14 днів, потім рифаксиміном по 400 мг 2 рази на день 14 днів поспіль.

Як альтернативні схеми нині розглядають лікування тейкопланіном (таргоцид) і фідаксоміцином.

У США проводиться робота по впровадженню для лікування рецидивних форм CDI анатоксину. Випробовування на добровольцях продемонструвало безпечність і результативність такого лікування [43].

Ефективним методом лікування рецидивних форм хвороби є фекальні трансплантації – перенесення мікробіоти від здорових донорів, проте на заваді широкого застосування цього методу є етичні аспекти [46, 57].

У попередні роки резистентність *C. difficile* до антибіотиків вважалася рідкісним явищем, проте все частіше трапляються штами мікроорганізму, резистентні до метронідазолу [58] або/і ванкоміцину [59]. У 80-90 % для лікування CDI з успіхом використовувалися фторхінолони, проте на сьогодні більшість ізолятів *C. difficile* резистентні до цієї групи протимікробних засобів [60].

У 2013-2014 рр. в обласній інфекційній клінічній лікарні м. Львова ми спостерігали 10 хворих на CDI. Всі хворі були жінки. Середній вік (40,70±6,55) років; мінімальний – 19 років, максимальний – 81 рік. 6 із 10 хворих були віком до 40 років. У 7 хворих хвороба асоційована з отриманням цефтриаксону (у однієї

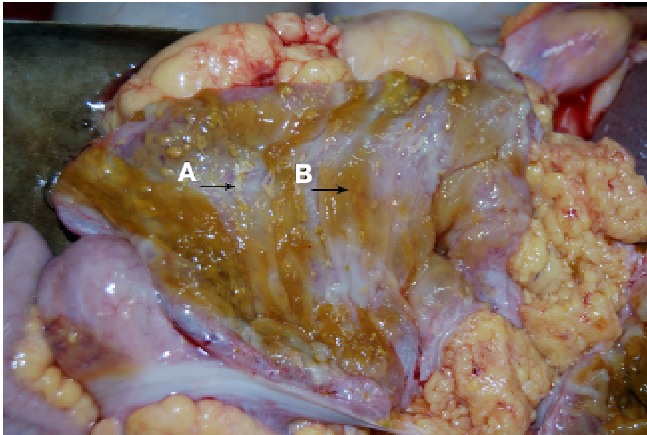
пацієнтки хвороба розвинулася після одноразового введення 2 г цефтриаксону перед оперативним втручанням з приводу пупкової кири). У решти хворих факт прийому антибіотиків з'ясувати не вдалося. Середньотяжкий перебіг хвороби був у 6 хворих, тяжкий – у 4. Ендоскопічно діагноз підтверджений у 5 хворих із 10 (картина, характерна для псевдомембранозного коліту). В однієї хворої діагноз підтверджено патанатомічно. Для лікування застосовувався метронідазол та/або ванкоміцин. Рецидивний перебіг спостерігався у 4 хворих: у 3 – по одному рецидиву, в 1 – два рецидиви.

В однієї пацієнтки віком 81 рік діагностовано фульмінантний перебіг CDI з тотальним ураженням товстої кишки. Поступила 27.03.2014 р. в діагностичне відділення Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні зі скаргами на високу температуру тіла (38-39 °С), болі в животі, рідкі випорожнення до 10 разів на добу. Відомо, що хвора у лютому 2014 р. знаходилася на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні з приводу двобічної пневмонії. Отримувала цефтриаксон і левофлоксацин протягом 1 тижня. Виписана з покращенням. 21.03.2014 р. стан хворої різко погіршився – піднялася температура тіла до 38 °С, з'явилися болі в животі, рідкий кал до 10-12 разів на добу, з приводу чого хвора була ушпиталена. Виявлено лейкоцитоз $34,1 \times 10^9/\text{л}$ (п. 25 %, с. 64 %, лім. 4 %, мон. 4 %), ШОЕ 40 мм/год. Азотемія (сечовина 25,6 ммоль/л; креатинін 0,591 ммоль/л). Клінічний діагноз: *C. difficile*-інфекція (псевдомембранозний коліт). Тяжка форма. Поліорганна недостатність (серцево-судинна, дихальна, ниркова), двобічна пневмонія. Призначено метронідазол, ванкоміцин, дезінтоксикаційну терапію. У подальшому у хворої прогресувала поліорганна недостатність. Померла від тромбоемболії легеневої артерії на четвертий день перебування в лікарні.

Патологоанатомічний діагноз: I. Псевдомембранозний коліт, тотальна форма. II. Дистрофічні зміни внутрішніх органів. Ниркова недостатність. Асцит. Двобічний гідроторакс. Дрібновогнищева гнійна пневмонія. Два інфаркти селезінки. Флеботромбоз лівої гомілки. Тромбоемболія гілок легеневої артерії середнього калібру. III. Дрібновогнищевий кардіосклероз. Стенозуючий (60 %) атеросклероз коронарних судин.

Макроскопічне дослідження: на усьому протязі (з деяким переважанням у правій половині) стінка товстої кишки дуже набрякла (товщиною до 1 см), слизова із поверхневими дефектами 5-10 мм та нашарованими брудно-сірими та блідо-коричневими плівками, а також драглеподібними нальотами, які відносно щільно фіксовані (мал. 1). Поза зонами ураження слизова тьмяно-сіра.

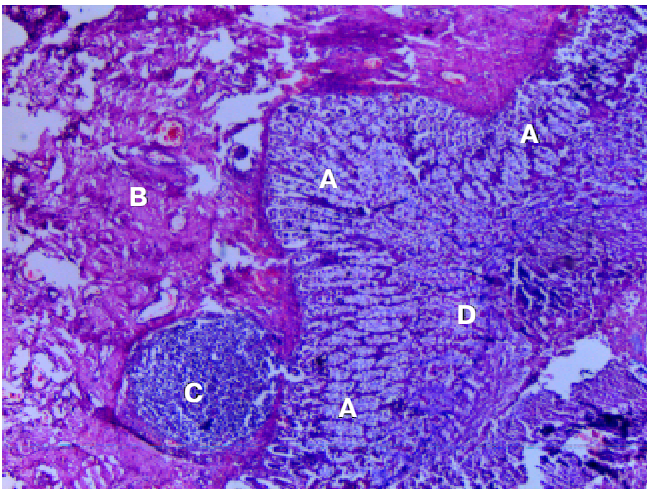
ПЕРЕДОВА СТАТТЯ



Мал. 1. Патологоанатомічний препарат товстої кишки хворої на CDI (фульмінантний перебіг):

А – острівці консолідованої фібринозної плівки;
В – драглеподібний наліт.

При гістологічному дослідженні виявлені поверхневі некрози слизової оболонки з нашаруваннями фібрину, лейкоцитів, слизу (мал. 2). Келихоподібні клітини переповнені слизом, дно крипт збережене та розширене. Значний набряк підслизового шару із круглоклітинною інфільтрацією. Лімфатичні фолікули ареактивні, дилатація судин, вакуолізація окремих міоцитів, повнокрів'я судин серозної оболонки.



Мал. 2. Гістологічна картина товстої кишки хворої на CDI (фульмінантний перебіг). Мікрофотографія: фарбування гематоксилін-еозином. Збільшення в 100 разів:

А – циліндричний епітелій із вогнищами некрозів;
В – підслизовий шар із ознаками набряку і круглоклітинної інфільтрації;
С – лімфоїдний фолікул;
D – фібринозна плівка (фібрин, лейкоцити, десквамований епітелій, слиз).

Висновки

1. За останні 10-15 років різко зросла захворюваність на *C. difficile*-інфекцію, що пов'язано з широким і часто безконтрольним застосуванням антибіотиків.

2. Актуалізація *C. difficile*-інфекції (хвороби цивілізації) пов'язана з прогресом медико-біологічних технологій (антибіотикотерапії).

3. Якщо в попередні роки реєструвалися переважно спорадичні випадки хвороби, то на сьогодні почастішали епідемічні спалахи, особливо в стаціонарах.

4. Оскільки хвороба спричиняється специфічним збудником, хворі є гострозаразними і потребують ізоляції. *C. difficile*-інфекція як типова інфекційна хвороба повинна бути об'єктом уваги інфекціоністів та епідеміологів.

5. Необхідно переглянути програми з інфекційних хвороб та епідеміології для навчання студентів медичних вузів, інтернів, а також слухачів факультетів післядипломної освіти з включенням у лекційний матеріал та практичні заняття проблематики *C. difficile*-інфекції.

6. У підручники з інфекційних хвороб слід додати розділ, присвячений *C. difficile*-інфекції.

Література

1. Богадельников И.В. Этюды о человеке и микроорганизмах / И.В. Богадельников. – Симферополь, 2014. – 156 с.
2. Federa Agency for Healthcare Research and Quality 2007–2009. – Available at <http://usatoday30.usatoday.com/news/health/story/2012-08-16/deadly-bacteria-hospital-infections/57079514/1>.
3. National Hospital Discharge Survey, Annual Files, 1996–2009. – Available at <http://www.cdc.gov/nchs/nhds.htm>.
4. CDC National Center for Health Statistics, 2012. Available at <http://www.aacc.org/publications/cln/2012/april/Pages/CDifficile.aspx>
5. Rupnik M. Clostridium difficile infection: New developments in epidemiology and pathogenesis / M. Rupnik, M.H. Wilcox, D.N. Gerding // Nat. Rev. Microbiology. – 2009. – Vol. 7. – P. 526-536.
6. Vedantam G. Clostridium difficile infection: Toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response / G. Vedantam, A. Clark, M. Chu // Gut Microbes. – 2012. – Vol. 3, N 2. – P. 121-134.
7. Aetiology of antimicrobial – agent associated colitis / [W.L. George, V.L. Sutter, E.J. Goldstein et al.] // Lancet. – 1978. – Vol. 1. – P. 802-803.
8. Hall I.C. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, Bacillus difficilis / I.C. Hall, E. O'Toole // Am. J. Dis. Child. – 1935. – N 49. – P. 390.
9. Super toxins from a super bug: structure and function of Clostridium difficile toxins / [A.H. Davies, A.K. Roberts, C.C. Shone et al.] // Biochem. J. – 2011. – Vol. 436. – P. 517-526.
10. Taylor N.S. Comparison of two toxins produced by Clostridium difficile / N.S. Taylor, G.M. Thorne, J.G. Bartlett // Infect. Immun. – 1981. – Vol. 34. – P. 1036-1043.

11. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile* / [L.C. McDonald, G.E. Kilgore, A. Thompson et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2433-2441.
12. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality / [V.G. Loo, L. Poirier, M.A. Miller et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2442-2449.
13. Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection / S. Bacci, K. Molbak, M.K. Kjeldsen, K.E. Olsen // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 976-982.
14. Lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) is the host receptor for the binary toxin *Clostridium difficile* transferase (CDT) / [P. Papatheodorou, J.E. Carette, G.W. Bell et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108. – P. 16422-16427.
15. Membrane translocation of binary actin-ADP-ribosylating toxins from *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* is facilitated by cyclophilin A and Hsp90 / [E. Kaiser, C. Kroll, K. Ernst et al.] // *Infect. Immun.* – 2011. – Vol. 79. – P. 3913-3921.
16. Gerding D.N. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection / D.N. Gerding, C.A. Muto, R.C. Owens // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46 (Suppl. 1). – P. 43-49.
17. Merrigan M. Hypervirulent *Clostridium difficile* strains: Adherence, toxin production and sporulation / M. Merrigan // *Microbiology and Immunology.* – 2010. – Available at http://ecommons.luc.edu/luc_diss/178
18. Increased sporulation rate of epidemic *Clostridium difficile* Type 027/NAP1 / [T. Akerlund, I. Persson, M. Unemo et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – Vol. 46. – P. 1530-1533.
19. Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults / H. Pituch // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 33. – P. 42-45.
20. Surveillance for community-associated *Clostridium difficile* – Connecticut 2006 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2008. – Vol. 57. – P. 340-343.
21. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk – four states 2005 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1201-1205.
22. *Clostridium difficile* strains from community-associated infections / [B.M. Limbago, C.M. Long, A.D. Thompson et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – P. 3004-3007.
23. Cohen M.B. *Clostridium difficile* infections: emerging epidemiology and new treatments / M.B. Cohen // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2009. – Vol. 48. – P. 63-65.
24. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States 2001-2006 / [J. Kim, S.A. Smathers, P. Prasad et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122. – P. 1266-1270.
25. Peripartum *Clostridium difficile* infection: case series and review of the literature / [K.W. Garey, Z.D. Jiang, Y. Yadav et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199. – P. 332-337.
26. Zilberberg M.D. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States 1997-2006 / M.D. Zilberberg, G.S. Tillotson, C. McDonald // *Emerg. Infect. Dis.* – Vol. 16. – P. 604-609.
27. Presence of the epidemic North American Pulsed Field type 1 *Clostridium difficile* strain in hospitalized children / [P. Toltzis, J. Kim, M. Dul et al.] // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 154. – P. 607-608.
28. Stark P.L. Colonization of the large bowel by *Clostridium difficile* in healthy infants: quantitative study / P.L. Stark, A. Lee, B.D. Parsonage // *Infect. Immun.* – 1982. – Vol. 35. – P. 895-899.
29. Colonization by *Clostridium difficile* of neonates in a hospital and infants and children in three day-care facilities of Kanazawa, Japan / [S. Matsuki, E. Ozaki, M. Shozu et al.] // *Int. Microbiol.* – 2005. – Vol. 8. – P. 43-48.
30. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents / [M.M. Riggs, A.K. Sethi, T.F. Zabarsky et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45. – P. 992-998.
31. Viswanathan V.K. *Clostridium difficile* infection: An overview of the disease and its pathogenesis, epidemiology and interventions / V.K. Viswanathan, M.J. Mallozzi, G. Vedantam // *Gut Microbes.* – 2010. – Vol. 1. – P. 234-242.
32. Stoddart B. *Clostridium difficile* / B. Stoddart, M.H. Wilcox // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 15. – P. 513-518.
33. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection / J. Shannon-Lowe, N.J. Matheson, F.J. Cooke, S.H. Aliyu // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 1296.
34. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults / [D.N. Gerding, M.M. Olson, L.R. Peterson et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 146. – P. 95-100.
35. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea / [E. Brown, G.H. Talbot, P. Axelrod et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 1990. – Vol. 11. – P. 283-290.
36. Crogan N.L. *Clostridium difficile*: an emerging epidemic in nursing homes / N.L. Crogan, B.C. Evans // *Geriatr. Nurs.* – 2007. – Vol. 28. – P. 161-164.
37. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk // *MMWR Morbid. Mortal. Wkly Rep.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1201-1205.
38. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use / [C.A. Muto, M. Pokrywka, K. Shutt et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 273-280.
39. Kelly C.P., LaMont J.T. *Clostridium difficile* – more difficult than ever / C.P. Kelly, J.T. LaMont // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1932-1940.
40. *Clostridium difficile* toxin-induced inflammation and intestinal injury are mediated by the inflammasome / [J. Ng, S.A. Hirota, O. Gross et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139. – P. 542-552.
41. Serum antibody response to toxins A and B of *Clostridium difficile* / [R. Viscidi, B.E. Laughon, R. Yolken et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1983. – Vol. 148. – P. 93-100.
42. Systemic antibody response to *Clostridium difficile* in colonized patients with and without symptoms and matched controls / [K. Sanchez-Hurtado, M. Corretge, E. Mutlu et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2008. – Vol. 57. – P. 717-724.
43. Leffler D.A. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease / D.A. Leffler, J.T. Lamont // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136. – P. 1899-1912.
44. Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection. – 2013. – 29 p.
45. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada / J. Pepin, S. Routhier, S. Gagnon, I. Brazeau // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 758-764.
46. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments and outcomes / S. Johnson // *J. Infect.* – 2009. – Vol. 58. – P. 403-410.
47. McFarland L.V. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease /

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

L.V. McFarland, G.W. Elmer, C.M. Surawicz // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 1769-1775.

48. Recurrences of *Clostridium difficile* diarrhea not caused by the original infecting organism / [S. Johnson, A. Adelman, C.R. Clabots et al.] // J. Infect. Dis. – 1989. – Vol. 159. – P. 340-343.

49. Wilcox M.H. *Clostridium difficile* infection: responses, relapses and re-infections / M.H. Wilcox, R.C. Spencer // J. Hosp. Infect. – 1992. – Vol. 22. – P. 85-92.

50. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality / [E.A. Sailhamer, K. Carson, Y. Chang et al.] // Arch. Surg. – 2009. – Vol. 144, N 5. – P. 433-439.

51. Gujja D. Predictors of serious complications due to *Clostridium difficile* infection / D. Gujja, F.K. Friedenberg // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29, N 6. – P. 635-642.

52. Hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated disease in the intensive care unit setting: epidemiology, clinical course and outcome / A.R. Marra, M.B. Edmond, R.P. Wenzel, G.M. Bearman // BMC Infect. Dis. – 2007. – Vol. 7. – P. 42.

53. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications / [R.M. Dallal, B.G. Harbrecht, A.J. Boujoukas et al.] // Ann. Surg. – 2002. – Vol. 235, N 3. – P. 363-372.

54. Bartlett J.G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea / J.G. Bartlett // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 334-339.

55. Guidelines for Diagnosis, Treatment and Prevention of *Clostridium difficile* Infections / [C.M. Surawicz, L.J. Brandt, G. David et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108. – P. 478-498.

56. Cohen S.H. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) / S.H. Cohen, D.N. Gerding,

S. Johnson // Infect. Control Hospital. Epidemiol. – 2010. – Vol. 31, N. 5. – P. 431-455.

57. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? / E. van Nood, P. Speelman, E.J. Kuijper, J.J. Keller // Euro Surveill. – 2009 – Vol. 14, N. 34. – P. 388-402.

58. Pelaez T. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin / [T. Pelaez, L. Alcalá, R. Alonso et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46. – P. 1647-1650.

59. Dworzynski A. Antibiotic resistance of *Clostridium difficile* isolates / A. Dworzynski, B. Sokol, F. Meisel-Mikolajczyk // Cytobios. – 1991. – Vol. 65. – P. 149-153.

60. Razavi B. *Clostridium difficile*: emergence of hypervirulence and fluoroquinolone resistance / B. Razavi, A. Apisarnthanarak, L.M. Mundy // Infection. – 2007. – Vol. 35. – P. 300-307.

MODERN ASPECTS OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE-INFECTION

O.M. Zinchuk, O.O. Zubach, H.L. Stoliar

SUMMARY. *Presents a review of Clostridium difficile-infection history study, modern information about its etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, laboratory diagnostics, principles of treatment and also prospect of fight with this infectious disease.*

Key words: *infection, Clostridium difficile, antibiotics, pseudomembranous colitis, fibrinous inflammation, metronidazole, vancomycin.*

Отримано 17.07.2014 р.

© Живиця Д.Г., 2014
УДК 616.9:612.017.1:615.281-07-036.8

Д.Г. Живиця

СИРОВАТКОВИЙ РІВЕНЬ ІЛ-10 ТА ІЛ-17 У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ З ТЯЖКОЮ ІМУНОСУПРЕСІЄЮ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

У дослідженні проаналізовані зміни сироваткових рівнів ІЛ-17 та ІЛ-10 у хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від ступеня імуносупресії і проведення високоактивної антиретровірусної терапії. Обстежено 70 хворих на ВІЛ-інфекцію. Серед досліджуваних хворих 44 пацієнти отримували ВААРТ.

Сироватковий вміст ІЛ-10 підвищувався на всіх стадіях ВІЛ-інфекції незалежно від ступеня імуносупресії. У хворих на ВІЛ-інфекцію зі значним ступенем імунодефіциту ($CD4 < 200$) відмічалось підвищення вмісту ІЛ-17. На фоні ВААРТ має місце нормалізація вмісту ІЛ-17, а сироватковий вміст ІЛ-10 залишається підвищеним лише у пацієнтів з тяжкою імуносупресією.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, ІЛ-17, ІЛ-10, ВААРТ, $CD4$ -лімфоцит.

Щодня в Україні реєструються тисячі нових випадків зараження ВІЛ-інфекцією, реальне поширення хвороби в країні набагато більше за офіційні дані [1]. За останні 5 років кількість випадків ВІЛ-інфікування в Україні зросла в 20 разів [2, 3]. Добре відомо, що зниження числа $CD4$ -лімфоцитів при ВІЛ-інфекції підвищує ризик опортуністичних інфекцій, злоякісних новоутворень і інших захворювань, віднесених до діагностичних критеріїв СНІДу [4].

В імунопатогенезі ВІЛ-інфекції різні цитокіни відіграють неоднозначну роль: як позитивну в плані її стримування, так і негативну внаслідок посилення реплікації вірусу і порушення регуляції імунітету [5].

Субпопуляція Т-хелперів 17 (Тх17) є найважливішою і найбільшою субпопуляцією $CD4$ -лімфоцитів. Вони відіграють ключову роль у боротьбі проти мікробної транслокації, стимулюють проліферацію епітеліальних клітин, продукцію антибактерійних дефензимів і рекрутинг нейтрофілів для елімінації бактерій і їх продуктів [6].

Основний ефекторний цитокін Тх17 – це інтерлейкін 17 (ІЛ-17). Цей цитокін стимулює запальну реакцію, активує рекрутинг нейтрофілів, а також діє на макрофаги, підвищує їх активність і виживання.

Крім того, ІЛ-17 відіграє значну роль у продукції і секреції антимікробних пептидів й інших прозапальних цитокінів [7].

Протизапальний цитокін ІЛ-10, основними продуцентами якого є регуляторні Т-хелпери (Treg), відіграє дві регулюючі ролі у вродженому і адаптивному імунітеті. Він пригнічує підвищену активність макрофагів і дендритних клітин, викликає проліферацію цитотоксичних Т-лімфоцитів, активізує 13 типів клітин. Важливим ефектом ІЛ-10 є здатність пригнічувати активність прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17 [8].

Метою нашого дослідження була оцінка змін сироваткових рівнів ІЛ-17 та ІЛ-10 у хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від ступеня імуносупресії і проведення високоактивної антиретровірусної терапії.

Пацієнти і методи

Під спостереженням знаходилось 70 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували на обліку в Запорізькому обласному СНІД-центрі. Середній вік хворих склав 34 роки (від 23 до 47). Жінок було 30, чоловіків – 40. У 25 пацієнтів діагностовано I-II клінічну стадію ВІЛ-інфекції, у 22 – III клінічну стадію, у 23 – IV клінічну стадію (відповідно до класифікації ВООЗ, 2006). Середній строк перебування на диспансерному обліку з моменту виявлення ВІЛ-інфекції склав 5 років (від 1 до 10 років). Серед досліджуваних хворих 44 пацієнти отримували ВААРТ протягом 1-5 років.

Залежно від ступеня імунодефіциту (за рівнем $CD4$ -лімфоцитів) і наявності чи відсутності ВААРТ хворі були розподілені на чотири групи: 1 група – 28 пацієнтів з рівнем $CD4$ -лімфоцитів >200 мкл⁻¹, які отримували ВААРТ; 2 група – 15 пацієнтів з рівнем $CD4$ -лімфоцитів <200 мкл⁻¹, які отримували ВААРТ; 3 група – 15 пацієнтів з рівнем $CD4$ -лімфоцитів >200 мкл⁻¹, які не отримували ВААРТ; 4 група – 10 пацієнтів з рівнем $CD4$ -лімфоцитів <200 мкл⁻¹, які не отримували ВААРТ.

Кількість $CD4$ -лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл на проточному цитофлуориметрі COULTER® EPICS® XL (Beckman Coulter, США).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення концентрації ІЛ-17 та ІЛ-10 у сироватці крові проводилося за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем Вектор-Бест (Росія). Кров одержували ранком, натще. Відразу проводилося центрифугування, сироватка заморожувалася при -40°C і зберігалася до проведення аналізу. Кожна сироватка заморожувалася і розморожувалася тільки один раз. Строк зберігання не перевищував 2 місяців.

Контрольну групу склали 11 ВІЛ-негативних практично здорових осіб віком 25-45 років.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.0 (STATSOFT). Дані представлені у вигляді Ме (IQR),

де Ме – медіана, IQR – інтерквартильний розмах. При порівнянні декількох незалежних груп використовували дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса. Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна-Уїтні. Розходження вважали статистично значимими при $p < 0,05$. Для проведення кореляційного аналізу використовували ранговий метод Спірмена.

Результати досліджень та їх обговорення

Зміни сироваткового рівня ІЛ-10 і ІЛ-17 у хворих на ВІЛ-інфекцію залежно від ступеня імуносупресії і проведення ВААРТ представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Вміст ІЛ-17 та ІЛ-10 у хворих з різною кількістю CD4-лімфоцитів залежно від проведення ВААРТ

Показник	Контрольна група (n=10)	ВААРТ		без ВААРТ		p, Краскела-Уоліса
		CD4>200 (n=28)	CD4<200 (n=15)	CD4>200 (n=15)	CD4<200 (n=10)	
ІЛ-10 (пг/мл)	0,1 (0-0,8)	0,1 (0-0,9)	1,75 (0-5,56)*	5,98 (1,04-12,6)*	6,7 (4,7-10,0)*	<0,01
ІЛ-17 (пг/мл)	0,47 (0,1-1,4)	0,1 (0-0,9)	0,28 (0-1,42)	0,1 (0-1,7)	1,2 (0,7-3,0)*	0,021

Примітка: * – значиме розходження з контрольною групою за критерієм Мана-Уїтні ($P < 0,05$)

Показники сироваткового рівня ІЛ-10 значимо підвищувалися у хворих з ВІЛ-інфекцією без ВААРТ, в середньому в 60 разів порівняно з контрольною групою, але не відрізнялися у хворих з різною кількістю CD4-лімфоцитів. Вміст ІЛ-17 був значимо підвищений (в 2 рази) в групі хворих на ВІЛ-інфекцію з тяжкою імуносупресією (кількість CD4-лімфоцитів менше 200 мкл^{-1}), які не отримували ВААРТ. У пацієнтів з кількістю CD4-лімфоцитів більше 199 мкл^{-1} концентрація ІЛ-17 не відрізнялася від контрольної групи.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками клітинної ланки імунітету і вмістом цитокінів у сироватці крові хворих з ВІЛ-інфекцією була виявлена значима зворотна кореляція середньої сили ($R = -0,49$; $p < 0,05$) між вмістом ІЛ-17 і кількістю CD4-лімфоцитів.

У хворих на ВІЛ-інфекцію, які отримували ВААРТ, незалежно від ступеня імуносупресії вміст сироваткового ІЛ-17 не відрізнявся від контрольної групи, в тому числі і при кількості CD4-лімфоцитів менше 200 мкл^{-1} . Сироватковий рівень ІЛ-10 був значимо підвищений на фоні ВААРТ лише при тяжкій імуносупресії, але ступінь підвищення його була в чотири рази менше, ніж у хворих на ВІЛ-інфекцію, які ВААРТ не отримували (1,75 (0-5,56) пг/мл і 6,7 (4,7-10,0) пг/мл, відповідно).

Таким чином, нами зафіксований дисбаланс співвідношення сироваткових концентрацій ІЛ-10 та ІЛ-17 у хворих з ВІЛ-інфекцією. Зокрема, значне підвищення вмісту прозапального цитокіну ІЛ-17 відзначене у хворих з тяжким ступенем імуносупресії. Паралельно виявлене значиме підвищення сироваткового рівня протизапального цитокіну ІЛ-10, основними продуцентами якого є регуляторні Т-хелпери, на всіх стадіях ВІЛ-інфекції незалежно від ступеня імуносупресії.

Виявлено, що високоактивна антиретровірусна терапія має значний вплив на баланс сироваткових цитокінів ІЛ-17 та ІЛ-10. Зокрема, на фоні ВААРТ відбувається повна нормалізація вмісту прозапального цитокіну ІЛ-17, що свідчить про пригнічення системної імунної активації у цих хворих. Концентрація ІЛ-10 також нормалізується в більшості хворих на ВІЛ-інфекцію, і рівень цього цитокіну залишається підвищеним лише у пацієнтів з тяжкою імуносупресією.

Результати дослідження можна пояснити таким чином. У хворих на ВІЛ-інфекцію відмічається істотне зменшення субпопуляції Тх17, у тому числі у лімфоїдних тканинах, асоційованих зі слизовими оболонками (шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів). Саме тут Тх17 виконують дуже важливу функцію контролю локальної мікрофлори і пригнічення її

транслокації (з кишечника) у внутрішнє середовище організму. Провідну роль при цьому відіграє локальна секреція ІЛ-17, який також підтримує активну проліферацію гастроінтестинальних ентероцитів, що є активним захисним механізмом [9].

Пригнічення функції Тх17, за рахунок їх ушкодження ВІЛ, призводить до порушення цілісності епітелію слизових і транслокації мікроорганізмів та їх токсинів безпосередньо у кров з подальшим системним розповсюдженням. Як результат має місце системна імунна активація, яка призводить до вибуху реплікації ВІЛ у Т-хелперах з подальшим різким зниженням кількості CD4-лімфоцитів і прогресуванням захворювання. При цьому у хворих можуть розвиватися різні опортуністичні інфекції, зокрема бактерійні і грибові, при яких Тх17 відіграють важливу захисну роль. Відповідно має місце підвищення продукції низки цитокінів Тх17, зокрема ІЛ-17, вже не тільки локально на слизових оболонках, а також підвищується концентрація у сироватці крові.

Призначення ВААРТ призводить до пригнічення вірусної реплікації, підвищення кількості Т-хелперів, у тому числі Тх17, що відновлює їх функцію на слизових оболонках. Наслідком цього є зменшення транслокації мікрофлори та пригнічення системної імунної активації, що відображається у зниженні вмісту прозапальних цитокінів (у т.ч. ІЛ-17). Слідом за цим відбувається зниження активності протизапальних реакцій, що проявляється зниженням сироваткового вмісту ІЛ-10. Крім того, підвищений вміст ІЛ-17 і ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ВІЛ-інфекцію може розглядатися як маркер системної імунної активації у пацієнтів з тяжкою імуносупресією. Розробка і застосування паралельно ВААРТ імунomodulatorів з блокадою або активацією секреції конкретних цитокінів може підвищити ефективність лікування пацієнтів на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції.

Висновки

1. У хворих на ВІЛ-інфекцію зі значним ступенем імунodefіциту ($CD4$ -лімфоцити < 200 мкл⁻¹), які не отримують високоактивну антиретровірусну терапію, відмічається підвищення вмісту ІЛ-17 у сироватці крові.

2. Сироватковий вміст ІЛ-10 підвищується на всіх стадіях ВІЛ-інфекції незалежно від ступеня імуносупресії.

3. На фоні ВААРТ відбувається повна нормалізація вмісту прозапального цитокіну ІЛ-17, сироватковий вміст ІЛ-10 також нормалізується в більшості хворих на ВІЛ-інфекцію, і рівень цього цитокіну залишається підвищеним лише у пацієнтів з тяжкою імуносупресією.

Література

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2013. – Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hiv-aids-surveillance-report-2012-20131127.pdf>
2. United Nations Programme on HIV/AIDS. Global Report: UNAIDS report on the Global AIDS Epidemic 2012. – Geneva: UNAIDS, 2012.
3. ВІЛ-інфекція в Україні: Інформаційний бюлетень № 41. – К., 2014. – 95 с.
4. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галант. П. Фал – М.: Р. Валент, 2012. – 528 с.
5. Catalfamo M. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of HIV infection / M. Catalfamo, C. Le Saout, H.C. Lane // Cytokine Growth Factor Rev. – 2012. – Vol. 23, N 4-5. – P. 207-214.
6. Schwartz S. Interleukin-17 is a potent immuno-modulator and regulator of normal human intestinal epithelial cell growth / S. Schwartz, J.F. Beaulieu, F.M. Ruemmele // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – Vol. 337. – P. 505-509.
7. Crome S.Q. Translational Mini-Review Series on Th17 Cells: Function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease / S.Q. Crome, A.Y. Wang, M.K. Levings // J. Translat. Immunology. – 2009. – Vol. 159. – P. 109-119.
8. Trinchieri G. Interleukin-10 production by effector T cells: Th1 cells show self control / G. Trinchieri // J. Exp. Med. – 2007. – Vol. 204, N 2. – P. 239-243.
9. Brenchley J.M. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections / J.M. Brenchley, M. Paiardini, K.S. Knox // Blood. – 2008. – Vol. 112. – P. 2826-2835.

IL-10 AND IL-17 SERUM LEVEL IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH SEVERE IMMUNODEFICIENCY

D.H. Zhyvytsia

SUMMARY. We analyzed IL-17 and IL-10 serum levels in HIV-infected patients degree of immunodeficiency and treatment. We observed 70 patients with HIV infection. Among the patients studied 44 patients on antiretroviral therapy. HIV infection is marked increase in the concentration of IL-10 non dependent degree of immunodeficiency. In patients with severe immunodeficiency ($CD4 < 200$) serum level of IL-17 is increase. Finally, we found that highly active anti-retroviral therapy (HAART) induced a significant decrease in IL-10 levels but without normalization at severe immunodeficiency ($CD4 < 200$) and full normalization IL-17 level.

Key words: HIV-infection, IL-17, IL-10, HAART, CD4-cell.

Отримано 21.09.2014 р.

Х.І. Возна, В.Д. Москалюк

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

Буковинський державний медичний університет

Обстежили 69 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД на маркери ендотеліальної дисфункції.

Встановили, що у міру прогресування імунodefіциту рівень ендотеліну-1 суттєво вищий, а оксиду азоту – статистично достовірно нижчий, ніж показники здорових осіб. Щоправда, стосовно останнього показника, така закономірність не стосується осіб у І клінічній стадії ВІЛ-інфекції, коли концентрація оксиду азоту достовірно перевищує норму. У разі глибокого імунodefіциту (III й IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу) вказані маркери досягають відповідно критично високих і низьких значень.

Встановили сильну обернену кореляцію між кількістю Т-хелперів і рівнем ендотеліну-1, а між кількістю CD4⁺-лімфоцитів і концентрацією оксиду азоту при II-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції – середню пряму.

Через 3 місяці симптоматичної чи антиретровірусної терапії жоден із досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції суттєво не змінився ($p > 0,05$), що вказує на відсутність впливу зазначеного лікування на стан ендотелію.

Водночас включення до такої терапії молсидоміну, не впливаючи суттєво на рівень ендотеліну-1, забезпечувало часткове підвищення рівня оксиду азоту, донатором якого є цей препарат.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, ендотелін-1, оксид азоту, антиретровірусне лікування, молсидомін.

За більш ніж 30 років своєї історії ВІЛ-інфекція набула характеру пандемії і, за визначенням Генеральної Асамблеї ООН, стала глобальною кризою людства не тільки через медичні аспекти невиліковної хвороби, а й масштабність соціально-економічних та демографічних наслідків. Стрімке поширення ВІЛ-інфекції перетворило її на одну з найзгубніших хвороб, з якою будь-коли стикалось людство, адже за свою коротку історію вірус вразив понад 60 млн чоловік. У глобальному значенні ВІЛ-інфекція/СНІД займає четверте місце серед причин смертності мол

За рейтинговою оцінкою UNAIDS, Україна посідає 22 місце серед 123 країн світу за кількістю людей, що живуть з ВІЛ [3]. Щодня в Україні офіційно реєструються 52 нових випадки інфікування, а 8 людей помирають через СНІД [4].

Останнім часом особливу увагу науковців привертає роль ендотелію у патогенезі ВІЛ-інфекції. На місцевому рівні ендотелій утворює стінку гемокapілярів – синусоїдів, які забезпечують обмін між кров'ю і тканинами, у ширшому розумінні ендотеліальна вистилка судин організму розглядається як самостійний активний орган, що забезпечує гомеостаз судинної стінки і є важливим бар'єром на шляху поширення та розвитку інфекції [5].

Молекули, які експресуються ендотелієм та є маркерами його активації і пошкодження, існують в розчинних формах у кровоносному руслі. Їх можна ідентифікувати якісно та кількісно лабораторними методами. Зокрема, високочутливими тестами є визначення в периферичній крові вмісту ендотеліну та оксиду азоту.

На сьогодні підтверджена участь судинного ендотелію в різних патологічних процесах, що призводять до ішемічно-гіпоксичних, мікроциркуляторних порушень: зміна секреції оксиду азоту та ендотеліну-1, зміна ендотелійзалежних механізмів вазорегуляції, активація окислювальних процесів, гемореологічні порушення, активація тромбоцитарної ланки гемостазу, ініціація проліферативних процесів гладком'язових клітин судин, пошкодження ендотеліоцитів. У зв'язку з цим набуває великого значення подальше вивчення тонких механізмів судинного патогенезу різноманітної інфекційної патології.

Метою дослідження стало вивчення вмісту зазначених маркерів ендотеліальної дисфункції у крові хворих на ВІЛ-інфекцію, їх змін залежно від клінічної стадії недуги та під впливом різних методів лікування.

Пацієнти і методи

З метою вивчення ендотеліальної дисфункції на фоні ВІЛ-інфікування обстежили 69 хворих на ВІЛ-інфекцію/

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

СНІД. Серед зазначених пацієнтів було 33 (47,8 %) чоловіки і 36 (52,2 %) жінок віком від 19 до 42 років.

Серед обстежених було 22 (31,9 %) хворих у I клінічній стадії, 24 (34,8 %) – у II, 12 (17,4 %) – у III, 11 (15,9 %) – в IV клінічній стадії.

Діагноз ВІЛ-інфекції був встановлений на підставі епідеміологічного анамнезу, клінічних даних і підтверджений виявленням специфічних антитіл до ВІЛ у реакції імуноферментного аналізу (ІФА) і в реакції імуноного блотингу.

При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (у т.ч. визначення вмісту CD4⁺-лімфоцитів). Рівень CD4⁺-лімфоцитів досліджували після зникнення симптомів супутнього гострого інфекційного захворювання (не менше, як через 4 тижні).

Досліджували 2 маркери ендотеліальної дисфункції – найбільш потужний вазоконстриктор ендотеліну-1 та, певною мірою, його антагоніст – оксид азоту. Кількісне визначення ендотеліну-1 та оксиду азоту в сироватці крові здійснювали за допомогою імуноферментного набору ЗАТ «БиоХимМак» (Росія).

Тож для корекції мікроциркуляції 23 хворим I групи та 12 пацієнтам II групи призначили молсидомін по 1 таблетці (2 мг) 3 рази на добу після їжі, а решта медикаментозного лікування не отримували. Усім пацієнтам рекомендували дотримання дієти, обмеження стресових ситуацій, подовження годин відпочинку, сну і перебування на свіжому повітрі.

12 представників групи, яка лікувалася тільки молсидоміном, перебували у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції, 11 – у II. Решта (10 у I клінічній стадії та 13 – у II) ніяких медикаментозних засобів не отримувала.

Подібним чином розподілили 23 пацієнти, які отримували ВААРТ: зазначене лікування доповнювали молсидоміном 6 особам, які перебували у III, та стільки ж – у IV клінічній стадії. Решта (6 хворих перебували у III і 5 – у IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції) отримувала тільки ВААРТ.

Оцінку ефективності застосування молсидоміну у ВІЛ-інфікованих пацієнтів здійснювали сумарно за клінічними, імунологічними, вірусологічними даними, а також за маркерами ендотеліальної дисфункції та інтервалокардіографічними показниками.

Таким чином, у 23 хворих I групи, які отримували молсидомін, було зіставлено досліджувані показники з даними осіб, які жодного лікування не отримували. Відповідно у 12 осіб II групи дослідили вплив доповнення ВААРТ молсидоміном на зазначені параметри порівняно з хворими, які такого доповнення не мали.

Групу порівняння склали 30 здорових осіб, які за статтю й віком були цілком зіставні з представниками досліджуваних груп.

Всі пацієнти обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [6].

Результати досліджень та їх обговорення

Встановили, що істотних змін зазнавали усі показники ендотеліальної дисфункції (табл. 1). Так, у представників кожної групи концентрація ендотеліну-1 суттєво перевищувала показники здорових осіб, становлячи при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції ($4,19 \pm 0,31$) пмоль/л, а при II – ($5,72 \pm 0,39$) пмоль/л, у нормі – ($3,35 \pm 0,12$) пмоль/л ($p < 0,05$). Важливо, що рівень зазначеного маркера ендотеліальної дисфункції при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції статистично вагомо перевищував цей показник осіб у I клінічній стадії ($p < 0,05$). Таким чином, разом з поглибленням імунодефіциту достовірно зростала й концентрація зазначеного маркера.

Дещо інша закономірність стосувалася рівня оксиду азоту. Зокрема, у ВІЛ-інфікованих у I клінічній стадії хвороби рівень цього маркера зростав до ($21,98 \pm 0,83$) мкмоль/л, статистично достовірно перевищуючи норму – ($19,40 \pm 0,68$) мкмоль/л ($p < 0,05$), але при II клінічній стадії так само достовірно знижувався до ($16,33 \pm 0,82$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Різниця між значеннями оксиду азоту при I і II клінічній стадії ВІЛ-інфекції статистично вагома ($p < 0,05$). На нашу думку, причина такої діаметральної протилежності полягає в тому, що оксид азоту, будучи певною мірою антагоністом ендотеліну-1 за судиноруховим ефектом, у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції здатен частково компенсувати вазопресорний вплив ендотеліну-1.

Відомо, що застосування препаратів донаторів оксиду азоту (NO) (нітрати, нітрит), які в організмі метаболізуються в нітрозотіоли у присутності цистеїну, активує NO, сприяючи розслабленню гладких м'язів судин. До таких сполук належать гуанідинотіоли, що містять гуанідинові і SH-групи. Також до препаратів з групи донаторів NO належать сидноніміни (молсидомін) [7].

Через 3 міс. періодичної симптоматичної терапії та лікування, доповненого застосуванням донатора оксиду азоту молсидоміну, жоден із досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції суттєво не змінився ($p > 0,05$), що вказує на відсутність впливу апробованої терапії на стан ендотелію.

У хворих, які перебували у III і IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, рівень ендотеліну-1 продовжував наростати, становлячи відповідно ($7,15 \pm 0,44$) і ($9,37 \pm 0,89$) пмоль/л ($p < 0,05$, табл. 2).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники ендотеліальної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію у I і II клінічній стадії до і після лікування (БААПТ не отримували) ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи (контроль), n=30	До лікування, n=46		Через 3 міс. симптоматичної терапії, n=23		Через 3 міс. симптоматичної терапії + молсидомін, n=23	
		I клінічна стадія ВІЛ-інфекції, n=22	II клінічна стадія ВІЛ-інфекції, n=24	I клінічна стадія ВІЛ-інфекції, n=10	II клінічна стадія ВІЛ-інфекції, n=13	I клінічна стадія ВІЛ-інфекції, n=12	II клінічна стадія ВІЛ-інфекції, n=11
Ендотелін-1, пмоль/л	3,35±0,12	4,19±0,31	5,72±0,39	4,37±0,49	5,71±0,48	4,45±0,75	5,86±0,55
$P_{I-контр}$		<0,05		<0,05		<0,05	
$P_{II-контр}$			<0,05		<0,05		<0,05
P_{II-I} (у межах групи)			<0,05		<0,05		<0,05
Оксид азоту, мкмоль/л	19,40±0,68	21,98±0,83	16,33±0,82	21,78±1,12	15,87±0,99	21,62±1,03	16,16±0,95
$P_{I-контр}$		<0,05		<0,05		<0,05	
$P_{II-контр}$			<0,05		<0,05		<0,05
P_{II-I}			<0,05		<0,05		<0,05

Таблиця 2

Показники ендотеліальної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД у III і IV клінічній стадії до і після лікування (отримували БААПТ) ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи (контроль), n=30	До лікування, n=23		Через 3 міс. БААПТ, n=11		Через 3 міс. БААПТ + молсидомін, n=12	
		III клінічна стадія ВІЛ-інфекції, n=12	IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції, n=11	III клінічна стадія ВІЛ-інфекції, n=6	IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції, n=5	III клінічна стадія ВІЛ-інфекції, n=6	IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції, n=6
Ендотелін-1, пмоль/л	3,35±0,12	7,15±0,44	9,37±0,89	6,92±0,93	9,22±0,95	7,23±0,80	9,42±0,98
$P_{I-контр}$		<0,05		<0,05		<0,05	
$P_{II-контр}$			<0,05		<0,05		<0,05
P_{II-I} (у межах групи)			<0,05		<0,05		<0,05
Оксид азоту, мкмоль/л	19,40±0,68	13,91±1,14	10,22±1,03	13,98±1,30	9,45±1,28	15,36±0,88*	12,26±0,90*
$P_{I-контр}$		<0,05		<0,05		<0,05	
$P_{II-контр}$			<0,05		<0,05		<0,05
P_{II-I}			<0,05		<0,05		<0,05

Примітка. * – Різниця з відповідним показником до лікування за результатами непараметричного тесту Вілкоксона статистично вагома ($p=0,025$).

Рівень оксиду азоту у зазначених пацієнтів, навпаки, продовжував падати, становлячи при III клінічній стадії ($13,91 \pm 1,14$), а при IV – ($10,22 \pm 1,03$) мкмоль/л, що статистично вагомо відрізнялося від значення цього показника у здорових людей ($p < 0,05$).

Важливо, що значення усіх досліджуваних показників ендотеліальної дисфункції у разі критичного іму-

нодефіциту (IV клінічна стадія) достовірно відрізнялися від рівнів при III клінічній стадії ($p < 0,05$). Таким чином, разом з поглибленням імунодефіциту достовірно зростає концентрація ендотеліну-1 та падає рівень оксиду азоту. Щоправда, стосовно останнього показника, така закономірність не стосується осіб у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції.

Лікування антиретровірусними препаратами протягом 3 міс. не забезпечувало жодних змін досліджуваних показників ендотеліальної дисфункції, оскільки вони й досі суттєво відрізнялися від значень здорових осіб ($p < 0,05$, табл. 2).

Разом з цим, включення до такої терапії молсидоміну, не впливаючи суттєво на рівень ендотеліну-1, забезпечувало часткове підвищення концентрації оксиду азоту до $(15,36 \pm 0,88)$ при III і до $(12,26 \pm 0,90)$ мкмоль/л при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Щоправда, утримування достовірної різниці з групою контролю не дає змоги говорити про нормалізацію зазначеного показника. Однак, зіставивши концентрацію ендотеліну-1 з відповідним показником у групі хворих, які отримували лише ВААРТ, як при III, так і при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції, виявили його статистично вагоме підвищення (за результатами непараметричного тесту Вілкоксона, $p = 0,025$) у разі доповнення такого лікування молсидоміном – $(15,36 \pm 0,88)$ проти $(13,98 \pm 1,30)$ і $(12,26 \pm 0,90)$ проти $(9,45 \pm 1,28)$ мкмоль/л відповідно (табл. 2).

Встановили сильну обернену кореляцію між кількістю Т-хелперів і рівнем ендотеліну-1 – $r = -0,78 \dots -0,86$, а між кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів і концентрацією оксиду азоту при II-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції – середню пряму ($r = 0,47 \dots 0,55$).

Отже, збільшення концентрації ендотеліну-1 та зниження рівня оксиду азоту у крові хворих, ймовірно, спричинене ВІЛ-індукованим ураженням судинної стінки, вказує на розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД. Пошкодження ендотеліального моношару гіпотетично може бути результатом реалізації патогенетичних ланок ВІЛ-інфекції, які включають проходження вірусних часток через ендотеліальний бар'єр та взаємодію імункомпетентних клітин із судинною стінкою. Ще однією причиною порушення структурної цілісності внутрішньої вистилки судин в обстежених пацієнтів може бути дія антиендотеліальних антитіл, які часто виявляються у крові хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД [8].

Подібні зміни досліджуваних показників ендотеліальної дисфункції встановлені і при багатьох інших захворюваннях. Так, за даними дослідників, у період загострення дуоденальної виразки статистично достовірно зростає рівень ендотеліну-1, а також одночасно знижується вміст оксиду азоту [9]. Таку ж динаміку демонструють обговорювані показники у хворих на ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію, ускладнену часто рецидивуючою формою фібриляції передсердь [10], церебральний ішемічний інсульт [11] та ін.

Однією з основних біологічно активних речовин, що синтезується ендотелієм, вважають оксид азоту. Він утворюється в організмі людини як побічно (внаслідок низької специфічності низки окисних ферментативних систем проміжного метаболізму), так і спеціалізованою ферментативною системою – NO-синтетазами. В інтактному ендотелії основним фізіологічним стимулом до вивільнення оксиду азоту є тиск потоку крові на стінку судин, напруження зсуву (*shear stress*). Синтез оксиду азоту опосередкований участю ендотеліальної NO-синтетази (ферменту, який секретують клітини ендотелію під впливом ламінарного плину крові), а також хімічних медіаторів – ацетилхоліну, що стимулює рецептори на мембранах клітин ендотелію [12, 13].

Оксид азоту є одним з найбільш потужних вазодилататорів. Він пригнічує утворення ендотеліну-1 і вивільнення норадреналіну із закінчень симпатичних нейронів, зменшує надмірні ефекти таких судинозвужувальних факторів, як тромбосан А2, ангіотензин, а також опосередковує судинорозширювальні ефекти ендотеліальних вазодилататорів (ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну). Оксид азоту стимулює синтез ендотеліального фактора росту й ангиогенез, але одночасно гальмує проліферацію і міграцію гладком'язових клітин і гіпертрофію стінки судин, зменшує або збільшує (в невеликих концентраціях) апоптоз, пригнічує синтез позаклітинного матриксу, підтримуючи нормальну структуру судинної стінки. Поряд з цим оксид азоту гальмує агрегацію і адгезію тромбоцитів, експресію фактора активації тромбоцитів, що забезпечує потужну протизапальну й антитромбоцитарну дію, блокує стимульовану цитокінами експресію адгезивних молекул ендотелію, зменшує прилипання, агрегацію та інфільтрацію моноцитів. Оксид азоту також володіє антиоксидантною активністю, що зменшує патогенні властивості ліпопротеїдів низької щільності [14].

Пошкодження ендотелію було багаторазово підтверджене і при ВІЛ-інфекції. Щоправда, дослідники зазвичай відзначали збільшення кількості циркулюючих ендотеліальних клітин, зростання рівнів фактора Віллебранда, тромбомодуліну та Е-селектину [15-20].

Відомо, що й HCV та HBV є одними з патогенетичних факторів, які також сприяють дисфункції ендотелію [21]. Виявлений в обстежених хворих факт зміни рівня зазначених маркерів ендотеліальної дисфункції, ймовірно, пов'язаний з тим, що кожен з вірусів (ВІЛ, HBV і HCV) накладає свій відбиток на дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангиопротекторних, антипроліферативних факторів, з од-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ного боку, а також вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів, з другого боку, і супроводжується підвищенням тону судинної стінки, прискоренням агрегації тромбоцитів і процесів пристінкового тромбоутворення [22]. Важливо, що інші супутні інфекційні недуги (герпетична інфекція у фазі реактивації, рецидивні бактерійні інфекції верхніх дихальних шляхів, уrogenітальний хламідіоз, кандидоз ротоглотки, інші ураження шкіри і слизових оболонок тощо) значно меншою мірою модифікують ступінь дисфункції ендотелію.

Висновки

1. У міру прогресування імунodefіциту рівень ендотеліну-1 суттєво перевищує, а оксиду азоту – достовірно нижчий, ніж показники здорових осіб. Щоправда, стосовно останнього показника, така закономірність не стосується осіб у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції, коли концентрація оксиду азоту перевищує норму.

2. У разі глибшого імунodefіциту (III й IV клінічні стадії ВІЛ-інфекції/СНІДу) вказані маркери досягають відповідно критично високих і низьких значень.

3. Встановили сильну обернену кореляцію між кількістю Т-хелперів і рівнем ендотеліну-1, а між кількістю CD4⁺-лімфоцитів і концентрацією оксиду азоту при II-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції – середню пряму.

4. Через 3 місяці симптоматичної чи антиретровірусної терапії жоден із досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції суттєво не змінився ($p > 0,05$), що вказує на відсутність впливу зазначеного лікування на стан ендотелію.

5. Водночас включення до такої терапії молсидоміну, не впливаючи суттєво на рівень ендотеліну-1, забезпечувало часткове підвищення рівня оксиду азоту, донатором якого є цей препарат.

Література

1. Щербінська А.М. Медичні аспекти проблеми ВІЛ/СНІД в Україні / А.М. Щербінська // Мистецтво лікування. – 2006. – № 2. – С. 26-30.
2. Москалюк В.Д. Аналіз особливостей перебігу ВІЛ-інфекції/СНІДу в Чернівецькій області / В.Д. Москалюк, Х.І. Возна // Буковинський медичний вісник. – 2013. – № 2 (66). – С. 196-199.
3. Україна посідає 22 місце у світі за кількістю ВІЛ-інфікованих громадян [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://news.finance.ua/ua/~1/0/all/2013/11/27/313768>.
4. Молодь – найбільш вразлива до ВІЛ група населення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.unfpa.org.ua/news/210.html
5. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in asymptomatic carriers of HIV / [Y. Fukuda, I. Nakano, Y. Katano et al.] // J. Int. Med. Res. – 2008. – Vol. 36, N 6. – P. 313-318.

6. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Затверджено наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>

7. Клеточно-мембранные аспекты патогенеза, лечения и профилактики хронических церебральных ишемий и нейродегенеративных процессов / [В.А. Малахов, А.М. Белоус, И.Н. Пасюра, Г.И. Дорошенко]. – Харьков: Ранок, 1999. – 172 с.

8. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4-38.

9. Роль *Helicobacter pylori* в формировании эндотелиальной дисфункции при дуоденальной язве / [А.Г. Опарин, А.А. Опарин, Н.В. Лаврова и др.] // Новости медицины и фармации. – 2009. – Т. 294. – С. 12-13.

10. Денисюк В.І. Ендотеліальна функція судин при ішемічній хворобі серця у поєднанні з артеріальною гіпертензією / В.І. Денисюк, О.В. Ковальчук, О.В. Денисюк. – <http://angiology.com.ua/article/173.html>

11. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя // Междунар. невролог. журн. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 22-26.

12. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / [О.О. Абрагaмов, А.Ф. Файник, О.В. Нечай та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 2. – С. 81-87.

13. Кравченко Н.А. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития синтеза оксида азота эндотелиальной NO-синтетазой в норме и при сердечно-сосудистой патологии / Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмаш // Укр. терапевт. журн. – 2007. – № 1. – С. 82-83.

14. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5-10.

15. Endothelial Dysfunction in HIV Infection – The Role of Circulating Endothelial Cells, Microparticles, Endothelial Progenitor Cells and Macrophages / [M. Lopez, J.S. Roman, V. Estrada et al.] // AIDS Rev. – 2012. – Vol. 14. – P. 223-230.

16. Subbarao V. Endothelial Dysfunction in HIV / V. Subbarao, D. Lowe, R. Aghamohammadzadeh, R.J. Wilkinson // HIV Infection in the Era of Highly Active Antiretroviral Treatment and Some of Its Associated Complications. – www.intechopen.com

17. Cristina A. Endothelial Function and Cardiovascular Diseases in HIV Infected Patient / A. Cristina, O. Andrade, B.R. Cotter // BJID. – 2006. – Vol. 10. – P. 139-145.

18. Endothelial Function in HIV-Infected Persons / [A. Solages, J.A. Vita, D.J. Thornton et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42. – P. 1325-1332.

19. Endothelial function in HIV-infected patients with low or mild cardiovascular risk / [J. Rios Blanco, I. Suarez Garcia, J. Gomez Cerezo et al.] // J. Antimicrob. Chemotherapy. – 2006. – Vol. 58. – P. 133-139.

20. Меленко С.Р. Ендотеліальна дисфункція та криопатії у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД: автореф. ... дис. канд. мед. н. / С.Р. Меленко. – Київ, 2011. – 23 с.

21. Булатова И.А. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С / И.А. Булатова, В.В. Щёколов, А.П. Щёколова // РЖГГК. – 2009. – № 3. – С. 42-46.

22. Influence of HIV infection and hepatitis C on endothelial function / [A. Solages, D. Thornton, P. Ray et al.] // Conf. Retrovir. Opportunistic Infect. – 2004, Feb 8-11; 11 (Abstract no. 730).

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION/AIDS

Kh.I. Vozna, V.D. Moskaliuk

SUMMARY. It was examined the markers of endothelial dysfunction in 69 patients with HIV/AIDS. Found that the progression of immunodeficiency levels of endothelin-1 significantly exceed, and nitric oxide – significantly lower than the values of healthy individuals. However, this statement does not apply to the level of nitric oxide in patients at I clinical stage of HIV infection, when the concentration of nitric oxide was significantly higher than normal.

At late stages of immunodeficiency (III and IV clinical stage of HIV/AIDS) the markers respectively reach critically high and low values.

Found a strong inverse correlation between the number of T-helper cells and the level of endothelin-1, and between the number of CD4⁺ lymphocytes and the concentration of nitric oxide at the II-IV clinical stage of HIV infection – middle line.

After 3-months course of antiretroviral therapy or symptomatic treatment none of the studied markers of endothelial dysfunction has not changed significantly ($p > 0.05$), indicating no effect of this treatment on the state of the endothelium.

However, the inclusion of such therapy molsidomine without affecting significantly the level of endothelin-1, provided partial enhance nitric oxide donor which this drug.

Key words: HIV/AIDS, endothelin-1, nitric oxide, antiretroviral treatment, molsidomine.

Отримано 4.08.2014 р.

© Козько В.М., Юрко К.В., Зовський В.М., Гвоздецька М.Г., 2014
УДК [616.98:578.828ВІЛ:616.36-002.2]-074:577.18:612.017.1

В.М. Козько, К.В. Юрко, В.М. Зовський, М.Г. Гвоздецька

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗВ'ЯЗКУ МАКРО- І МІКРОЕЛЕМЕНТІВ З ПОКАЗНИКАМИ ІМУНІТЕТУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ХГС І КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ХГС

Національний медичний університет, м. Харків

У хворих на ХГС виявлено порушення метаболізму макро- і мікроелементів, білків гострої фази у вигляді зниження вмісту цинку, магнію, кальцію, натрію, гаптоглобіну та збільшення рівня міді, заліза, калію та церулоплазміну. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів і хворих із ко-інфекцією ВІЛ/ХГС встановлено зниження рівня цинку, міді, заліза, магнію, кальцію, натрію, гаптоглобіну, церулоплазміну та збільшення вмісту калію.

Між макро- і мікроелементами, з одного боку, та показниками імунної системи, з іншого, у ВІЛ-інфікованих хворих, хворих на ХГС, ко-інфекцію ВІЛ/ХГС встановлені множинні зв'язки, які свідчать, що явища макро- і мікроелементозу суттєвим чином впливають на функціонування імунної системи.

Встановлено, що кореляційні зв'язки між макро- і мікроелементами та показниками імунної системи залежно від виду патології значно (на 90,9-100 %) відрізняються за своєю архітектонікою, що свідчить про те, що формування компенсаторних процесів для кожного виду патології здійснюються за рахунок різних кореляцій між елементами функціональної системи організму.

Ключові слова: мікроелементи, макроелементи, білки гострої фази, імунітет, хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, ко-інфекція ВІЛ/ХГС.

Пандемія ВІЛ-інфекції залишається однією з найактуальніших проблем системи охорони здоров'я та суспільства в цілому. Україна – одна із країн

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Європи, яка очолює сумний рейтинг за кількістю виявлених ВІЛ-інфікованих та осіб, які захворіли на СНІД і померли від цієї хвороби [1]. Поєднана інфекція, викликана вірусом гепатиту С та вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) складає від 24,3 до 91,2 % залежно від шляху інфікування ВІЛ і від 41,0 до 92,6 % – залежно від регіону дослідження [2]. У ВІЛ-інфікованих хворих разом із поглибленням імунодефіциту відбувається пригнічення прозапальних цитокінів на тлі виснаження потенціалу протизапальних цитокінів, що свідчить про декомпенсацію регуляторних механізмів формування запального процесу в організмі хворого, а супутні хронічні вірусні гепатити поглиблюють цю декомпенсацію [3].

Мікроелементи (МЕ) мають значний вплив на процеси обміну речовин в організмі. Вони мають щільний взаємозв'язок з ферментами, гормонами, вітамінами та іншими біологічно активними сполуками. Вміст деяких МЕ у тканинах і біологічних рідинах є цінним діагностичним чинником при багатьох захворюваннях і патологічних станах. Так, у ВІЛ-інфікованих хворих спостерігається дефіцит цинку (Zn), селену (Se) та заліза (Fe) [4]. Доведено, що МЕ беруть участь у механізмах імунної відповіді та функціонуванні імунної системи (цинк, мідь (Cu), залізо та селен).

Механізми дії МЕ в імунній системі:

1. Дія на специфічні рецептори:

1.1. Рецептори, локалізовані на клітинній мембрані; HLA-система; адгезини; рецептори до трансферину; рецептори, які приймають участь в NK-лізисі (Zn); рецептори цитокінів (Zn); Т-клітинний рецептор CD3 (Zn); рецептор до імуноглобулінів (Zn); рецептор до іонів кальцію та магнію (Zn, Mn, Be та ін.).

1.2. Рецептори, локалізовані у внутрішньоклітинних компартментах: мітохондрії (Fe, Zn); цитоскелет LIM-білків (Zn, Se); рецептори до кальцію на мітохондріях, ендоплазматичному ретикулумі (кадмій (Cd), Zn).

2. Вплив на дію ферментів – деякі есенціальні МЕ є компонентом каталітичного центру ферментів. Наприклад, Zn – важливіша частина чисельних фінгєрних білків, які регулюють рівень транскрипції інших внутрішньоклітинних білків; Zn – конкурентний інгібітор Ca^{+2} , Mg^{2+} -залежної ендонуклеази, що визначило його провідну роль в імунній системі як антиапоптичного фактору.

3. Вплив на активність гормонів.

3.1. Як складова частина гормонів: Zn – ключовий компонент тимозину, гормону, який реалізує ефекти тимусу на Т-клітинну ланку імунної системи.

3.2. Депонування гормонів: Zn, хром (Cr) – беруть участь у депонуванні та стабілізації молекули інсуліну, який має мультимоделюючий ефект на всі

інсулін-залежні клітини організму, до яких належать й імунцити. Цинк забезпечує внутрішньоклітинне депонування та стабілізацію гормонів нейрогіпофізу.

3.3. Участь у синтезі гормонів (Fe-вмісні системи цитохрому Р-450, який бере участь у синтезі стероїдних гормонів наднирників, жовтого тіла та гонад).

3.4. Участь у деградації та елімінації гормонів (ангіотензин-конвертуючий гормон є Zn-залежним).

4. Вплив на білки-переносники: альбуміни, металотіонеїни, трансферин, церулоплазмін (переносник Cu, доведена його роль в регуляції клітинного імунітету).

5. Фізико-хімічна дія на мембрани імунцитів (МЕ здатні через посередництво ферментативних і не ферментативних механізмів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а також антиоксидантних механізмів регулювати фізико-хімічні властивості мембран клітин, в тому числі й властивість напівпроникності до різних біологічних субстратів (Cu, Zn, Fe та ін.).

6. Дія на формування імунологічної пам'яті (антиапоптичні МЕ – Zn, Se).

7. Дія на продукцію імуноглобулінів (Zn).

Інфекційні хвороби викликають запальний стрес у хворих, який супроводжується генерацією вільних радикалів кисню. У процесі ініціації ланцюга ПОЛ метали мають значну роль (Cu, Zn, Fe та ін.). Залізо – це важливіший кофактор для ферментів мітохондріального дихального ланцюга, цитратного циклу, синтезу ДНК, грає центральну роль у зв'язуванні та транспорті кисню гемоглобіном і міоглобіном; залізовмісні білки необхідні для метаболізму колагену, тирозину та катехоламінів. Zn відіграє важливу роль в імунних реакціях, він потенціює клітинно-опосередковані захисні реакції організму по відношенню до бактерій та вірусів, впливає на процеси антитілогенезу, втручається в процеси апоптозу на декількох рівнях. Мідь (Cu) є одним із важливіших незамінних МЕ. Печінка відіграє провідну роль в метаболізмі міді, оскільки Cu є джерелом синтезу церулоплазміну (ЦП). ЦП – це мультифункціональний білок, який володіє активністю феррооксидази, амінооксидази та частково супероксиддисмутази, бере участь у гомеостазі міді, є білком гострої фази запальних процесів і протектором клітинних мембран від перекисного окислення ліпідів [5, 6].

Таким чином, МЕ, незважаючи на неспецифічний імунотропний ефект, мають вибіркєву дію на полімодальні імунологічні функції і функції багатофункціональних внутрішньоклітинних білків (металотіонеїнів, білків теплового шоку). Саме тому ми вирішили вивчити характеристику взаємозв'язку між вмістом макро- і мікроелементів і показниками імунітету у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Пацієнти і методи

Дослідження за темою роботи проводилися на кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, розташованої на базі обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова, та Харківському обласному центрі профілактики і боротьби зі СНІДом. Вміст мікроелементів Cu, Fe та Zn і макроелементів K, Na, Ca, Mg у сироватці крові визначали методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії в центральній науково-дослідній лабораторії ХНМУ. Визначення каталітичної концентрації церулоплазміну (ЦП) сироватки крові проводили за методом Равіна з використанням набору реактивів ПрАТ «Реагент» на фотометрі А-25 «Biosystems», Іспанія. Визначення вмісту гаптоглобіну (Hr) було проведено імунотурбидиметричним методом з використанням набору ЧМП «ДІАМЕБ» на фотометрі А-25 «Biosystems», Іспанія.

Цитокіновий профіль вивчали шляхом визначення вмісту в сироватці крові хворих прозапальних цитокінів – фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) та рівня протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) методом твердофазного ІФА з використанням наборів реагентів ЗАТ «ВЕКТОР-БЕСТ» (Новосибірськ, Росія). Результати аналізу визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 450 нм. Оптичну щільність визначали на приладі АИФ/Ц-01С.

Всього обстежено 99 хворих: ХГС – 32, ВІЛ-інфекція – 34 і ко-інфекція ВІЛ/ХГС – 33 хворих. Вік хворих коливався від 17 до 69 років. Групу порівняння склали 32 практично здорових особи, які були співвідносні за віком і статтю з хворими досліджуваних груп. Зразки сироватки крові для досліджень були взяті з інформованої згоди пацієнтів. Дослідження проводилися згідно

з протоколом № 5 засідання комісії з питань етики та біоетики ХНМУ від 06.06.12.

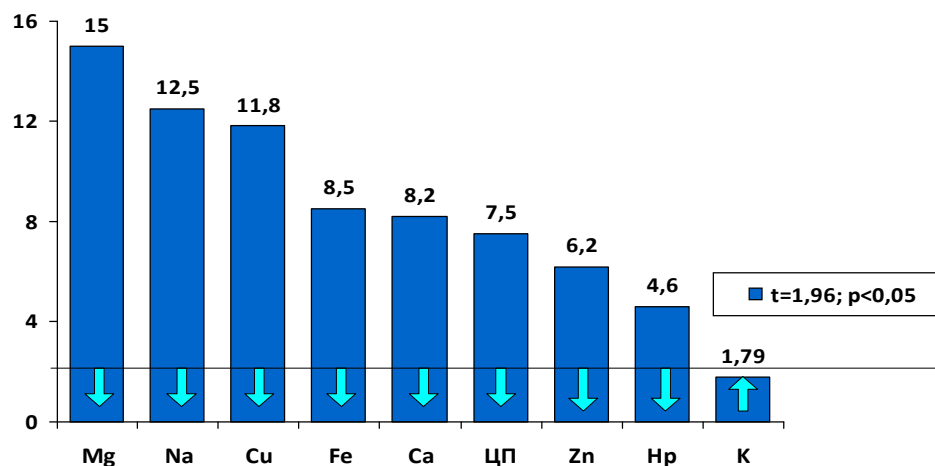
Статистична обробка даних проводилася з використанням пакета прикладних програм «Statistica for Windows», 8.0. Використовувалися методи: описової статистики (визначення числових характеристик змінних – середньої арифметичної M , середньої помилки вибірки m , визначення достовірності відмінностей p), що перевіряються за t -критерієм Стюдента-Фішера в репрезентативних вибірках, метод кореляційних структур [7].

Результати досліджень та їх обговорення

У ВІЛ-інфікованих хворих, порівняно з контролем, виявлено достовірне зниження вмісту Zn на 21,0 % ($p < 0,001$), Cu на 37,0 % ($p < 0,001$), Fe на 32,3 % ($p < 0,001$), Na – на 27,4 % ($p < 0,001$), Ca на 29,7 % ($p < 0,001$), Mg на 33,0 % ($p < 0,001$), а також зниження активності ЦП на 41,6 % ($p < 0,001$) і Hr на 50,7 % ($p < 0,001$) і тенденція до помірного збільшення K ($p > 0,05$).

При визначенні ступеня відхилення від нормативу значень аналізованих ознак за допомогою нормованого показника t -критерію встановлено (мал. 1), що виражені зміни виявлені відносно зниження рівня Mg ($t=15,0$; $p < 0,001$ – перший ранг) і Na ($t=12,5$; $p < 0,001$ – друге рангове місце). Враховуючи, що Mg бере участь у функціонуванні численних (близько 400) ферментативних реакцій, виражений його дефіцит призводить до порушення найважливіших біохімічних і фізіологічних процесів в організмі хворих. Останню рангову позицію займає тенденція до підвищення рівня K ($t=1,79$; $p > 0,05$).

У хворих на ХГС, порівняно з контролем, виявлено зниження вмісту Zn на 23,5 % ($p < 0,001$), Hr – на



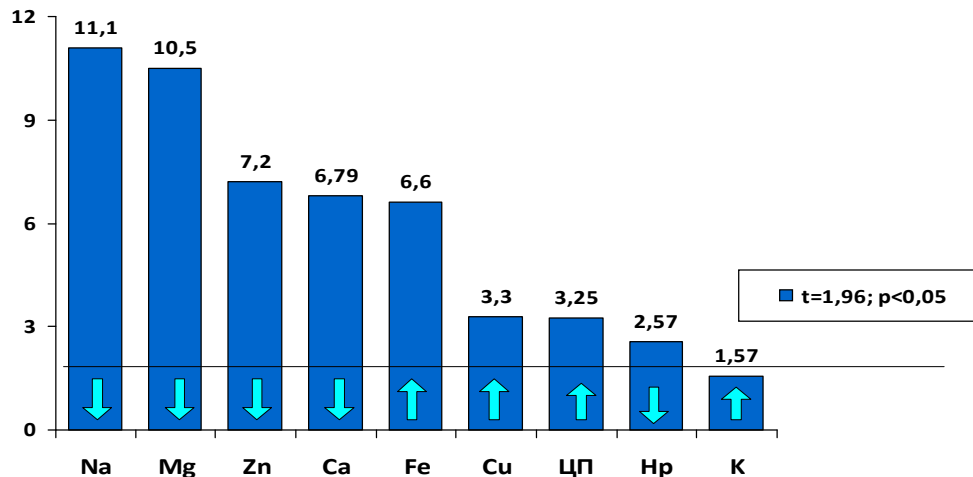
Мал. 1. Ступінь відхилення від контролю вмісту макро- і мікроелементів, білків гострої фази у ВІЛ-інфікованих хворих.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

35,8 % ($p < 0,05$), Na – на 24,4 % ($p < 0,001$), Ca – на 28,5 % ($p < 0,001$), Mg – на 26,6 % ($p < 0,001$) і збільшення вмісту Cu – на 10,1 % ($p < 0,001$), Fe – на 33,3 % ($p < 0,001$), ЦП – на 21,5 % ($p < 0,01$), а також тенденцію до незначного збільшення рівня K ($p > 0,05$).

Що стосується ступеня відхилення від контролю рівня макро- і мікроелементів у хворих на ХГС (мал. 2), то дуже виражені порушення відзначено відносно зни-

ження вмісту Na ($t=11,1$; $p < 0,001$ – перший ранг) і Mg ($t=10,5$; $p < 0,001$ – друге рангове місце). Останню рангову позицію займає тенденція до помірної підвищення рівня K ($t=1,57$; $p > 0,05$). Виявлений дефіцит електроліту Na, при тенденції до підвищення K, вказує на порушення електролітного обміну клітин тканин організму.

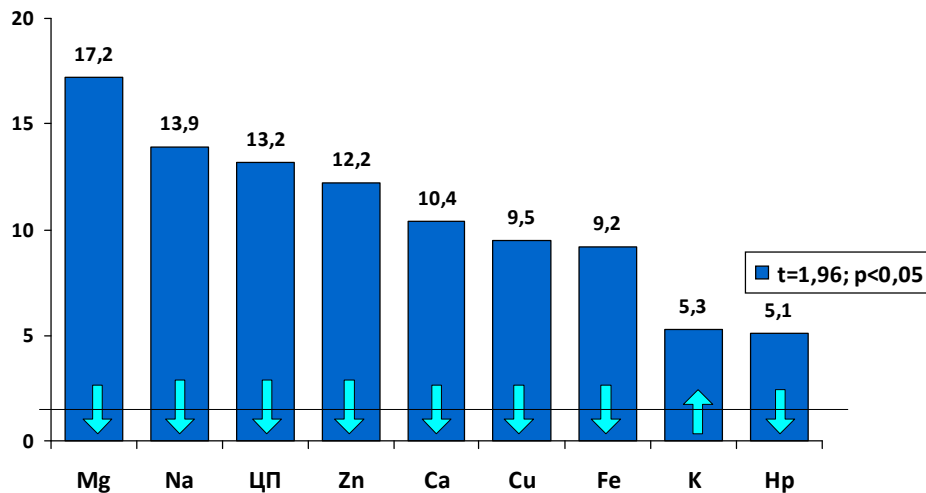


Мал. 2. Ступінь відхилення від контролю вмісту макро- і мікроелементів, білків гострої фази у хворих на ХГС.

У хворих із ко-інфекцією ВІЛ/ХГС виявлено достовірне зниження Zn на 38,5 % ($p < 0,001$), Cu на 35,4 % ($p < 0,001$), Fe на 36,5 % ($p < 0,001$), ЦП на 64 % ($p < 0,01$), Нр на 35,8 % ($p < 0,05$), Na на 29,2 % ($p < 0,001$), Ca на 38,0 % ($p < 0,001$), Mg на 36,2 % ($p < 0,001$) і збільшення K на 17,8 % ($p < 0,001$).

Відносно ступеня відхилення від контролю значень вищевказаних показників (мал. 3), дуже вира-

жені порушення відзначено відносно рівня Mg ($t=17,2$; $p < 0,001$ – перший ранг), Na ($t=13,9$; $p < 0,001$ – другий ранг), ЦП ($t=13,2$; $p < 0,001$ – третій ранг), Zn ($t=12,2$; $p < 0,001$ – четвертий ранг) і Ca ($t=10,4$; $p < 0,001$ – п'яте рангове місце). Замикають рангову ієрархію підвищення рівня K ($t=5,3$; $p < 0,001$ – восьмий ранг) і зниження активності Нр ($t=5,1$; $p < 0,001$ – дев'яте рангове позиція).



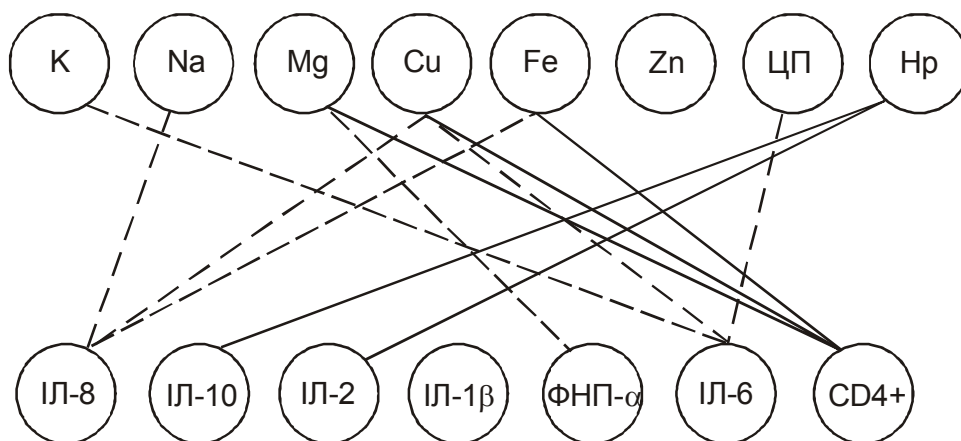
Мал. 3. Ступінь відхилення від контролю вмісту макро- і мікроелементів, білків гострої фази у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Характеристику зв'язку макро- і мікроелементів з показниками імунітету у ВІЛ-інфікованих пацієнтів і хворих на ХГС, ко-інфекцію ВІЛ/ХГС представлено на мал. 4-6, із яких випливає, що між макро- і мікроелементами, з одного боку, та показниками імунітету, з іншого, у всіх груп хворих виникають множинні зв'язки, які свідчать про те, що встановлені вище макро- і мікроелементози істотно впливають на функціонування імунної системи.

У ВІЛ-інфікованих хворих (мал. 4) серед імунних показників найбільшою мірою задіяні CD4+, ІЛ-6 і ІЛ-

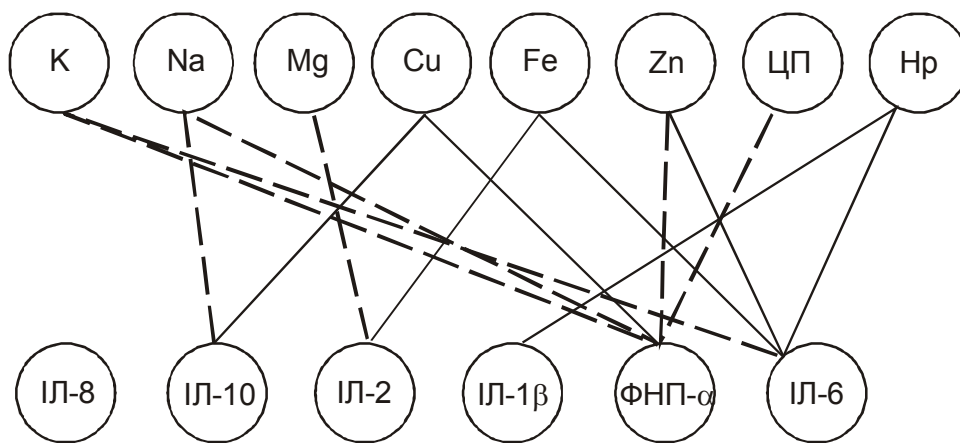
8, які утворюють по три зв'язки з макро- і мікроелементами. При цьому CD4+ виявив прямі кореляції з Fe ($r=0,30$; $p<0,05$), Cu ($r=0,37$; $p<0,05$) і Mg ($r=0,42$; $p<0,05$). ІЛ-6 виявив зворотні кореляції з ЦП ($r=-0,44$; $p<0,05$), Cu ($r=-0,28$; $p<0,05$) і K ($r=-0,39$; $p<0,05$). ІЛ-8 виявив зворотні зв'язки з Na ($r=-0,29$; $p<0,05$), Cu ($r=-0,41$; $p<0,05$) і Fe ($r=-0,33$; $p<0,05$). Виходячи з характеру представлених зв'язків, наявний у хворих дефіцит макро- і мікроелементів сприяє дефіциту Т-системи імунітету (CD4+) і активації таких прозапальних цитокінів як ІЛ-8, ІЛ-6 і ФНП- α .



Мал. 4 Кореляційна структура взаємодії макро- і мікроелементів з показниками імунітету у ВІЛ-інфікованих хворих. Примітки (тут і далі): ——— – прямий зв'язок; - - - - - зворотний зв'язок.

У хворих на ХГС (мал. 5) серед цитокінів найбільше число зв'язків встановлено для ФНП- α (п'ять кореляцій) і ІЛ-6 (чотири зв'язки). ФНП- α виявив зворотні кореляції з Zn ($r=-0,29$; $p<0,05$), K ($r=-0,29$;

$p<0,05$), Na ($r=-0,28$; $p<0,05$), ЦП ($r=-0,30$; $p<0,05$) і пряму з Cu ($r=0,349$; $p<0,05$). ІЛ-6 утворює прямі зв'язки з Нр ($r=0,36$; $p<0,05$), Zn ($r=0,35$; $p<0,05$), Fe ($r=0,63$; $p<0,001$) і зворотний з K ($r=-0,36$; $p<0,05$).

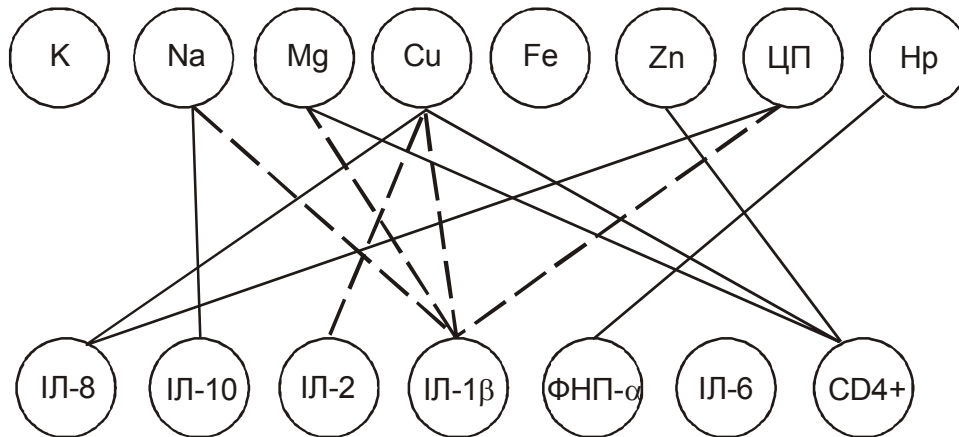


Мал. 5. Кореляційна структура взаємодії макро- і мікроелементів з показниками імунітету у хворих на ХГС.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У хворих із ко-інфекцією ВІЛ/ХГС (мал. 6) у взаємодію найбільшою мірою задіяні ІЛ-1 β (чотири зв'язки) і CD4+ (три зв'язки). Для CD4+ встановлені прямі кореляції з Zn ($r=0,38$; $p<0,05$), Mg ($r=0,39$; $p<0,05$) і Cu ($r=0,29$; $p<0,05$). Для ІЛ-1 β характерні зворотні кореляції з Na ($r=-0,31$; $p<0,05$), Mg ($r=-0,3289$;

$p<0,05$), Cu ($r=-0,34$; $p<0,05$) і ЦП ($r=-0,29$; $p<0,05$). Виходячи з характеру зв'язків, представлених на рис. 6, наявний у хворих із ко-інфекцією ВІЛ/ХГС дефіцит макро- і мікроелементів потенціює дефіцит CD4+ і сприяє активації прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-2.



Мал. 6. Кореляційна структура взаємодії макро- і мікроелементів з показниками імунітету у хворих із ко-інфекцією ВІЛ/ХГС.

Отже, наявність хронічного запального процесу у хворих на ХГС сприяє виникненню макро- і мікроелементозів, які мають патогенетичну дію на обмін цитокінів, які є регуляторами функціонування імунної системи.

Слід зазначити, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів і хворих із ко-інфекцією ВІЛ/ХГС, порівняно з ХГС, відзначено «депресію» (в 1,4 рази) числа зв'язків макро- і мікроелементів з показниками імунітету. При визначенні ступеня інтегрованості кореляційних структур за допомогою коефіцієнта лабілізації (КЛ) встановлено, що ступінь такої інтегрованості у хворих на ХГС склав КЛ = 27,8 %, а у ВІЛ-інфікованих пацієнтів і хворих із ко-інфекцією ВІЛ/ХГС він мав значення 19,6 і 20,6 %. Виявлена «депресія» зв'язків, мабуть, є наслідком декомпенсації функціонування як імунної системи, так і макро-та мікроелементного гомеостазу.

Поряд із кількістю зв'язків важливо розглянути їх якість. Зіставлення кореляційних «портретів» порівнюваних кореляційних структур за допомогою показників кореляційної відмінності (ПКВ) показало, що структура ВІЛ-інфікованих хворих максимально (ПКВ = 100 %), а хворих із ко-інфекцією ВІЛ/ХГС майже максимально (ПКВ = 95 %) відрізняються від структури хворих на ХГС.

У свою чергу, структура ВІЛ-інфікованих пацієнтів і хворих із ко-інфекцією ВІЛ/ХГС також значно (ПКВ

= 90,9 %) відрізняються одна від одної за своєю архітектонікою. Ці результати вказують на те, що кожен вид патології формує, мабуть, функціональну систему організму хворих, внаслідок чого компенсаторні механізми здійснюються за рахунок різних кореляцій між її елементами.

Висновки

1. У хворих на ХГС встановлено прояви мікро- і макроелементозу у вигляді зниження рівня цинку, натрію, кальцію, магнію та збільшення – міді, заліза і калію. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів і хворих із ко-інфекцією ВІЛ/ХГС встановлено зниження вмісту цинку, міді, заліза, натрію, кальцію, магнію і збільшення рівня калію.

2. Між макро- і мікроелементами, з одного боку, та показниками імунної системи, з іншого, у ВІЛ-інфікованих хворих, хворих на ХГС, ко-інфекцію ВІЛ/ХГС встановлено множинні зв'язки, що свідчить, що явища макро- і мікроелементозу суттєвим чином впливають на функціонування імунної системи.

3. Кореляційні структури зв'язків між макро- і мікроелементами та показниками імунної системи залежно від виду патології значно (на 90,9-100 %) відрізняються одна від одної за своєю архітектонікою, що свідчить про те, що формування компенсаторних процесів для кожного виду патології здійснюються за рахунок різних кореляцій між елементами функціональної системи організму.

Література

1. Юрко К.В. Клініко-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції в Харківській області // К.В. Юрко / Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 3 (60). – С. 105-110.
2. Максимов С.Л. Клиническое течение, исходы и лечение вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... докт. мед. наук / С.Л. Максимов. – Москва, 2010. – 46 с.
3. Андрейчин М.А. Цитокиновий профіль і дисфункція ендотелію у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД при супутніх хронічних гепатитах В та С / М.А. Андрейчин, В.С. Копча, В.Л. Носко // Гепатологія. – 2011. – № 4. – С. 20-28.
4. Akhmedjanova Z.I. Disbalance of the macro and micro elements in HIV infected patients / Z.I. Akhmedjanova // Rev. Global Med. Health. Research (RGMHR). – 2011. – Vol. 2, N 1. – P. 7-16.
5. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков – М.: ОНИКС 21 век, 2004. – 272 с.
6. Chaturvedi U.C. Viral infections and trace elements: a complex interactions / U.C. Chaturvedi, R. Shrivastava, P.K. Upreti // Curr. Sci. – 2004. – Vol. 87, N 11. – P. 1536-1554.
7. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине / А.Н. Зосимов. – Харьков: Торнадо, 2000. – 82 с.

DESCRIPTION OF COMMUNICATION MACRO- AND MICROELEMENTS WITH INDICATORS OF IMMUNITY IN HIV- INFECTED PATIENTS, PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND HIV/HCV CO-INFECTION

V.M. Kozko, K.V. Yurko, V.M. Zovsky, M.H. Hvozdetzka
*SUMMARY. In patients with chronic hepatitis C
identified macro- and microelements metabolic*

disorders as a reduction of the Mg, Ca, Na, Zn, haptoglobin and an increase of Cu, Fe, ceruloplasmin and K contents. In HIV-infected patients and patients with co-infection of HIV/HCV identified macro- and microelements metabolic disorders as a reduction of the Mg, Ca, Na, Zn, Cu, Fe, haptoglobin, ceruloplasmin and an increase of K contents.

Between macro- and microelements on the one side and performance of the immune system on the other in HIV-infected patients, patients with chronic hepatitis C and co-infection of HIV/HCV installed multiple bonds, indicating that the effects of macro- and microelementosis significant impact on functioning of the immune system.

It was established that the correlation structure nature of communication between macro-and micronutrients and immune parameters depending on the type of pathology significantly (by 90,9-100 %) differ in their architectonics, indicating that the formation of compensatory processes for each type of pathology are carried out by various correlations between the elements of a functional system.

Key words: microelements, macroelements, acute phase proteins, immunity, chronic hepatitis C, HIV infection, HIV/HCV co-infection.

Отримано 28.08.2014 р.

© Мамедова Е.С., 2014
УДК 616.15-02:616.36-002.14-022.7:578.891-06:616.98-097:578.828.6

Е.С. Мамедова

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, КО-ІНФІКОВАНИХ ВІЛ

Київський міський Центр профілактики та боротьби зі СНІДом, Київська міська клінічна лікарня № 5

У дослідженні була показана негативна кореляція між частотою виникнення клінічно значущої лейкопенії на тлі специфічної ПВТ і рівнем CD4 клітин у хворих з ко-інфекцією. Частота досягнення СВВ була найнижча в третій групі з рівнем CD4 200-350 клітин.

Показано, що застосування гемопоетинів дещо покращує клінічну відповідь на лікування при гепатиті С. Корекція дози рибавірину була необхідна у всіх групах і більше залежала від стадії фіброзу печінки, ніж від рівнів CD4 лейкоцитів.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, противірусна терапія.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зміни з боку крові можуть виникнути на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції через ураження різних ланок кровотворення. Причини їх виникнення пов'язані як з прямим впливом самого вірусу, так і з дією лікарських речовин (зидовудин, ганцикловір), а також різних збудників (*Mycobacterium avium-intracellulare*), порушенням живлення і тяжким ураженням печінки. Останнє часто виникає у хворих, ко-інфікованих вірусними гепатитами, серед яких на першому місці знаходиться гепатит С (ГС) [1].

Поширеність ГС-інфекції серед ВІЛ-інфікованих осіб в Європейському регіоні ВООЗ дуже велика і складає в середньому 40 %, а в містах досягає 50-90 %. Згідно з даними дослідження EuroSIDA, у Східній і Південній Європі вона вища (47,7 і 44,9 % відповідно), ніж в Північній (24,5 %), оскільки у перших двох регіонах набагато більше поширено вживання ін'єкційних наркотиків, захворюваність на ГС у даній групі населення продовжує зростати [1].

Ко-інфекція ВІЛ і ГС погіршує прогноз перебігу хронічного ГС, прискорює процес формування фіброзу печінки і розвитку цирозу, гепатоцелюлярної карциноми. При типовому перебігу тривалість ХГС складає близько 30 років і більше, в той же час при ко-інфекції ВІЛ цей проміжок коротшає більш ніж в 2 рази. В даний час термінальна стадія захворювання печінки стала провідною причиною смерті ВІЛ-інфікованих пацієнтів із гепатитами С і В [2, 3].

У даний час стандартом противірусної терапії (ПВТ) ХГС у ВІЛ-інфікованих хворих є препарати пегільованого інтерферону разом з рибавирином [4]. Призначення терапії вимагає разом із стандартними показниками, такими як генотип вірусу, вік, стать хворого, стадія фіброзу печінки, також оцінку рівня CD4 клітин. Хворим з високим рівнем CD4-клітин ПВТ ХГС може бути призначена, тоді як хворим з низьким рівнем CD4-клітин (<100/мл) спочатку необхідне призначення антиретровірусної терапії і відновлення статусу імунної системи. Можливий і варіант одночасного лікування гепатиту С і ВІЛ-інфекції, проте необхідно враховувати зростання ризику розвитку небажаних побічних явищ. Частота стійкої вірусологічної відповіді у хворих, ко-інфікованих ВІЛ/ХГС, достатньо висока і складає близько 40-50 % [5, 6].

Лікарські засоби, що використовуються для лікування ХГС, можуть знижувати не тільки рівні CD4+ лімфоцитів, але і лейкоцитів, гемоглобіну. При цьому інтерферони пролонгованої дії дають надію на підвищення стійкої відповіді на лікування ВГС-інфекції у ко-інфікованих ВІЛ і ВГС пацієнтів [7, 8].

Однією з найважливіших причин недостатньої ефективності комбінованої терапії треба вважати

розвиток побічних ефектів, зокрема гематологічних, які обумовлюють передчасне припинення ПВТ, перехід на понижені дози противірусних препаратів.

На анемію страждають більше 60 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Зазвичай це нормоцитарна, нормохромна анемія з підвищеними запасами заліза, яка з часом посилюється. При лікуванні зидовудином можливий макроцитоз. Лейкопенію виявляють у 75 % пацієнтів з клінічними проявами хвороби і у 20 % – без клінічних проявів.

Медикаментозну нейтропенію часто спричиняють зидовудин, високі дози триметоприм/сульфаметоксазолу, ганцикловір, інтерферон і протипухлинні засоби.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу противірусної терапії гепатиту у хворих, ко-інфікованих ВІЛ, на гематологічні порушення і ефективність корекції наявних порушень стимуляторами кісткового мозкового паростка.

Матеріали і методи

У дослідженні взяли участь 111 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких мала місце ко-інфекція ХГС. Контрольну групу склали 33 хворих з ХГС без супутньої ВІЛ-інфекції. Пацієнти з ко-інфекцією були розділені на 3 групи залежно від рівня CD4+лімфоцитів: 1-ша група – 44 (39,6 %) хворих, у яких рівень CD4+лімфоцитів склав >500 клітин; 2-га група – 35 (31,5 %) хворих, рівень CD4+лімфоцитів 350-500 клітин; 3-я група – 32 (28,8 %) хворих з рівнем CD4+лімфоцитів 250-350 клітин.

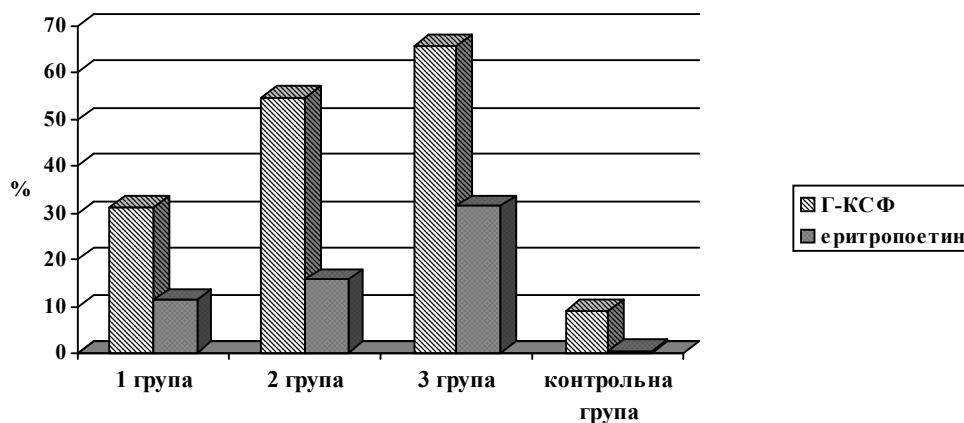
У дослідження включалися хворі, що мали такі гематологічні показники на момент дослідження: гемоглобін не менше 110 г/л, нейтрофіли більше 1000 Г/л, тромбоцити більше 70×10^9 /л.

Всі хворі отримували комбіновану терапію препаратами пегільованого інтерферону $\alpha 2b$ у дозі 1,5 мкг/кг маси тіла. Необхідну дозу рибавіріну розраховували залежно від маси тіла пацієнта (800-1400 мг/день). За наявності анемії (Hb менше 110 г/л) лікування починали з дози рибавіріну 600 мг/добу і підвищували в процесі лікування до 1000 мг/добу. У разі зниження Hb нижче 85 г/л рибавірин відміняли. При зниженні рівнів тромбоцитів нижче 25×10^9 /л препарати інтерферону також відміняли. При розвитку клінічно вираженої лейкопенії з метою її корекції призначали гранулоцитарний колонієстимулюючий чинник дозою 300 мкг підшкірно 1 або 2 рази в тиждень (залежно від виразності лейкопенії і клінічного статусу хворого). Тривалість терапії при ко-інфекції ВІЛ і ХГС складала 48 тижнів незалежно від генотипу вірусу; при моноінфекції – 48 тижнів для 1 генотипу і 24 тижні для 2/3 генотипу.

Результати досліджень та їх обговорення

Лейкопенія, яка потребувала корекції, у хворих із ко-інфекцією визначалася у 18,2 % пацієнтів I групи, 57,1 % – II групи і 65,6 % – III групи. У контрольній групі цей показник склав 15,2 %. Таким чином, при поглибленні імунodefіциту у хворих із ко-інфекцією частота виникнення клінічно значущої лейкопенії на тлі специфічної ПВТ ХГС зростала: достовірна різниця між I групою з незначним імунodefіцитом з II і III групами ($p < 0,05$). В той же час частота вираженої лейкопенії на фоні ПВТ серед моно-інфікованих і ко-інфікованих хворих з високим рівнем CD4+клітин ($>500/\text{мл}$) практично не відрізнялася (18,2 і 15,2 % відповідно, $p > 0,05$).

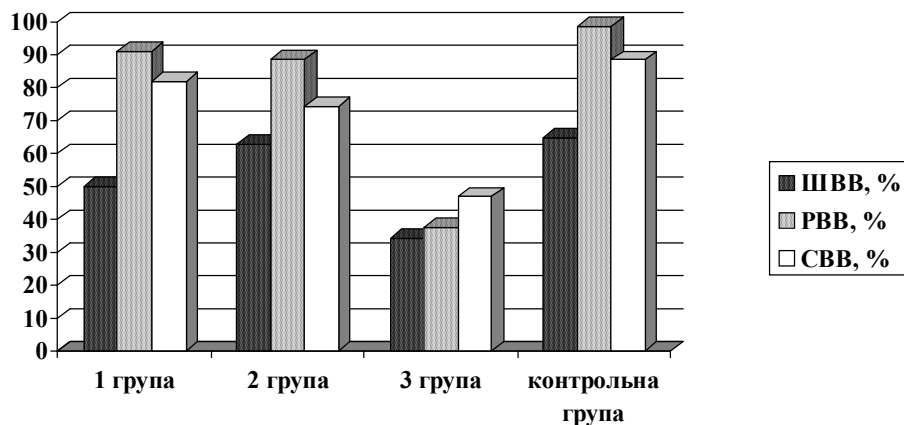
Гранулоцитопоетини (нейпоген) і еритропоетин серед ко-інфікованих пацієнтів частіше застосовувались у хворих 3-ої групи. Найменша питома частка хворих, що отримували еритропоетин, спостерігалася у хворих 1-ої групи. Серед пацієнтів контрольної групи необхідності в призначенні еритропоетину не виникло, частота призначення гранулоцитопоетинів була значно нижчою порівняно з групою ко-інфікованих хворих ($p < 0,05$). При цьому відміна ПВТ гепатиту С у зв'язку з гематологічними порушеннями була необхідна в одного пацієнта 1-ої групи і одного пацієнта 3-ої групи. Корекція дози рибавіріну знадобилася двом хворим 1-ої групи, одному хворому 2-ої групи і трьом хворим 3-ої групи (мал. 1).



Мал. 1. Частота застосування гранулоцитопоетинів і еритропоетину у ко-інфікованих (ВІЛ/ХГС) на фоні ПВТ.

Кінцева мета терапії – досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) – найменш була досягнута у хворих 3-ої групи. Також в цій групі спостерігалася найменша кількість хворих, що досягли швидкої і ранньої вірусологічної відповіді (ШВВ і РВВ). У 1-й і контрольній групах спостерігалася практично однакова кількість

хворих, що досягли РВВ, відповідно 97,2 і 98,4 %, проте кількість хворих, що досягли ШВВ, у пацієнтів 1-ої групи була дещо нижче, проте різниця не достовірна: 79,8 % проти 88,2% відповідно. У пацієнтів 2-ої групи кількість хворих, що досягли РВВ, була 92,2 %, СВВ була досягнута у 69,2 % хворих (мал. 2.).



Мал. 2. Частота досягнення вірусологічної відповіді у ко-інфікованих хворих (ВІЛ/ХГС), залежно від рівня CD4-клітин, і моно-інфікованих ХГС.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновок

Модифікація дози препаратів при лікуванні хворих на гепатит С у ВІЛ-інфікованих може негативно позначитися на отриманні у них вірусологічної відповіді, при цьому біохімічна відповідь в різних групах була однаковою. Частота виникнення лейкопенії на тлі специфічної ПВТ зростає із поглибленням імунодефіциту. Застосування гемопоетинів дещо покращує клінічну відповідь на лікування гепатиту С. Також слід зазначити, що корекція дози рибавіріну була необхідна у всіх групах і більше залежала від стадії фіброзу печінки, ніж від рівнів CD4-лейкоцитів. Отримані дані узгоджуються з деякими дослідженнями, проте необхідно проводити додаткові дослідження в цій галузі.

Література

1. Alter M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection / M.J. Alter // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44 (Suppl. 1). – P. 6-9.
2. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study) / [E. Rosenthal, M. Poiree, C. Pradier et al.] // AIDS. – 2003. – Vol. 17. – P. 1803-1809.
3. Weber R. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study / [R. Weber, C.A. Sabin, N. Friis-Moller et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 1632-1641.
4. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus / A. Iorio, E. Marchesini, T. Awad, L.L. Gluud // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010, (1):CD004888.
5. Viral hepatitis and HIV co-infection / [V. Soriano, E. Vispo, P. Labarga et al.] // Antiviral. Res. – 2010. – Vol. 85 (Suppl. 1). – P. 303-315.
6. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in 'real world' patients with

chronic hepatitis C / [G. Gaeta, D. Precone, F. Felaco et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 1633-1639.

7. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and Hepatitis C virus coinfection / [G. Greub, B. Ledergerber, M. Battegay et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 356. – P. 1800-1805.

8. Rate and predictors of success in the retreatment of chronic hepatitis C virus in HIV/ hepatitis C Virus coinfecting patients with prior nonresponse or relapse / [P. Labarga, E. Vispo, P. Barreiro et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – Vol. 53, N 3. – P. 364-368.

HEMATOLOGICAL CHANGES IN HCV/ HIV-INFECTED PATIENTS

E.S. Mamedova

SUMMARY. In the study was shown negative correlation between frequency of leucopenia development and level of CD4 cells.

The worst antiviral response, as well as biochemical response, was seen in III group with level of CD4 cells 200-350.

Administration of hematopoietins slightly improves the clinical response to the treatment of hepatitis C. It should also be noted that the correction of the dose of ribavirin was necessary in all groups with the same frequency and more dependent on the stage of liver fibrosis than the levels of CD4 leukocytes.

Key words: chronic hepatitis C, HIV co-infection, antiviral treatment.

Отримано 28.08.2014 р.

І.М. Черкас

СКРИНІНГ ДОНОРСЬКОЇ КРОВІ НА ВІРУС ГЕПАТИТУ С

ДЗ «Дорожня станція переливання крові ДТГО «Львівська залізниця», м. Львів

Наводяться дані дослідження донорської крові на маркери вірусу гепатиту С (ВГС). Проведено дослідження захворюваності на ГС донорів впродовж 5 років. Встановлено високий рівень захворюваності на ГС у донорів.

Ключові слова: гепатит С, донори, скринінг донорської крові.

Компоненти крові та її препарати є необхідними для надання якісної медичної допомоги при терапії різних захворювань та невідкладних станів. Донорство в Україні переживає значний спад. За останні 10 років кількість донорів зменшилася більш ніж удвічі. Кількість донорів від загальної кількості населення України становить 1,4 % [1].

При трансфузіях є ризик передачі інфекційних захворювань через компоненти донорської крові та препарати плазми крові. Відбір донорів з груп низького ризику інфікування проводиться ще на етапі лікарського огляду, проте такий огляд не виключає залучення до донорства інфікованих осіб.

Вірусна безпека гемотрансфузій залежить від багатьох факторів. Але ключовим моментом запобігання післятрансфузійним інфекціям є лабораторне обстеження донорів крові.

На даний час основним методом тестування донорської крові в Україні є імуноферментний аналіз (ІФА) [1]. ІФА належить до непрямих методів діагностики, він дозволяє визначити рівень імунної відповіді організму унаслідок інфікування. Маючи високу чутливість і специфічність, ІФА дозволяє аналізувати одночасно велику кількість проб, використовуючи частково або повністю автоматизовані системи [2].

Незважаючи на високу специфічність і доволі високу чутливість, сучасні тест-системи ІФА не гарантовані від хибнопозитивних і хибнонегативних результатів. Хибнонегативні результати при діагностиці гепатиту С (HCV) можуть спостерігатися за таких обставин:

1) фаза «вікна», серонегативна фаза на початку захворювання до появи антитіл;

2) у хворих з первинним або набутим імунодефіцитом чи імунодепресією HCV-інфекція може проходити без сероконверсії;

3) зараження певними HCV-генотипами (насамперед 3-м і 4-м).

Надзвичайно складна ситуація склалася у зв'язку із захворюванням на гепатит С, для якого притаманний безсимптомний перебіг гострої фази з подальшим розвитком хронічного процесу у більш як 80 % пацієнтів.

Значне поширення хронічного гепатиту С (ХГС) є джерелом багатьох медичних та соціальних проблем. Одна з них – зв'язок між ХГС та розвитком гепатоцелюлярної карциноми [3].

За оцінкою експертів ВООЗ, у світі близько 180 млн осіб страждають на хронічний гепатит С, а 350 тис. щороку помирають внаслідок ускладнень.

Рівень захворюваності на гепатит С постійно зростає, кількість летальних випадків внаслідок ускладнень, спричинених цим захворюванням (цироз та первинний рак печінки), збільшується. За даними експертів, у 2015-2020 роках кількість осіб, що страждають на зазначене захворювання, подвоїться.

Україна належить до держав із середнім рівнем поширення гепатиту С (інфіковано близько 3 % населення). Проте, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, показник інфікування вірусом гепатиту С серед деяких з них (медичні працівники, хворі на онкологічні та нефрологічні захворювання, що потребують гемодіалізу, ВІЛ-інфіковані) досягає 40-60 %, що значно перевищує середні показники у світі.

При трансфузіях навіть у розвинених країнах сьогодні залишається ризик передачі інфекційних захворювань. Можливість зараження при переливанні анти-HCV негативної крові дорівнює 1:103000. Вона пов'язана з віремією у фазі так званого «вікна» (до появи антитіл). Її тривалість не перевищує 12 тижнів після інфікування. Названий ризик майже в 2 рази менший за ризик з посттрансфузійного гепатиту В (1:63000) і в 5 разів вище можливості інфікування ВІЛ-1 (1:493000) [4].

Гепатит С (ГС) – це інфекція, збудника якої систематизовано в родині *Flaviviridae*, рід *Hepavirus*. Віріон являє собою вірус сферичної форми, діаметром 55-65 нм. Капсид з РНК укладений в оболонку з

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ліпідів і білків (E1 та E2). Останні утворюють комплекс, головними функціями якого є забезпечення зв'язування вірусу з клітиною і проникнення в неї.

Геном вірусу гепатиту С представлений однією ниткою рибонуклеїнової кислоти (РНК). Гени, що кодують структурні білки (два білки оболонки, кодовані зоною E1 и E2, та С – кор-нуклеокапсидний білок), розташовані в 5' ділянці геному вірусу, а неструктурні (NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5, NS5A та NS5B) – в 3' ділянці.

Вірус гепатиту С розмножується в основному в гепатоцитах (щоденно кожна інфікована клітина продукує близько 50 віріонів). Реплікація цього вірусу може відбуватися в моонуклеарних клітинах периферичної крові, що сприяє високому рівню імунологічних порушень, які виявляються в інфікованих.

Для вірусу гепатиту С характерними є: високий рівень спонтанних мутацій; здатність до тривалої персистенції в імунокомпетентних клітинах кровотворної системи, що обумовлює тривале виживання і дисемінацію HCV в організмі людини.

Вірус гепатиту С гине під впливом ультрафіолетових променів і витримує нагрівання до 50 °С.

Перші антитіла (зазвичай анти-core, анти-NS3, анти-NS5) вдається виявити через 20-150 днів (у середньому через 50 днів) після зараження. На тлі хронічної інфекції антитіла також визначаються постійно, а в разі елімінації вірусу зберігаються 5 і більше років [5]. Тому наявність антитіл не може бути референтним маркером присутності вірусу і не пов'язана з активністю процесу.

Сероконверсія починається з появи анти-core, анти-E та анти-NS3. Анти-NS4 і анти-NS5 з'являються пізніше [5, 6]. Поява анти-core антитіл корелює з наявністю у крові віруспецифічної мРНК і тому може служити доволі надійним маркером активної вірусної реплікації [6]. Антитіла до NS3-ділянки геному визначають гостру HCV-інфекцію. Високі титри анти-NS3 при гострому ГС є інформативним показником значного вірусного навантаження, а тривале їх перебування в гострій фазі пов'язано з високим ризиком хронізації інфекції. Антитіла до NS4-ділянки також прогнозують персистентну інфекцію, а їх титр, як вважають, корелює із ступенем ураження печінки. Предиктором хронізації інфекційного процесу є і високі титри анти-NS5 антитіл [5, 6]. Анти-E1/E2 при хронічному гепатиті С свідчать про активну вірусну реплікацію.

Визначення анти-HCV антитіл, які належать до окремих класів імуноглобулінів (M, G), при HCV-інфекції не має інформаційного навантаження. Інформативна цінність досліджень суттєво зростає в разі одночасного аналізу спектру антитіл до окремих

вірусних поліпептидів, особливо в умовах динамічного контролю.

Проблема сероконверсійного вікна є найбільшою загрозою при інфекціях, тестування на наявність яких засновано на виявленні антитіл. Специфічні антитіла до HCV у сироватці крові можуть не виявлятися сучасними серологічними методами протягом 54-193 діб, що і складає період сероконверсійного вікна при цій інфекції [7].

Ефективним підходом для запобігання інфікуванню реципієнта від донора, який на момент кроводачі знаходився у періоді сероконверсійного вікна, є карантинізація плазми. Це зберігання плазми із заборонаю її використання протягом визначеного терміну. Карантинізація донорської плазми проводиться з метою підвищення інфекційної безпеки. При цьому використовується вилучення не придатної для застосування плазми за результатами лабораторних обстежень донора або за даними лікувально-профілактичних закладів про захворювання донора чи наявності у нього збудників інфекційних захворювань.

Матеріали і методи

Протягом 2008-2012 рр. було проведено 11650 досліджень сироватки крові донорів, які проживають у західних регіонах України, на наявність вірусу гепатиту С. Скринінг донорської крові на наявність антитіл до вірусу гепатиту С проводився методом ІФА. Головний компонент набору «ІФА-HCV» – рекомбіновані антигени вірусу гепатиту С: структурний нуклеокапсидний білок С-22 і неструктурні білки NS3, NS4 та NS5, сорбовані на поверхні лунок полістиролового планшета.

При внесенні позитивних на HCV зразків сироваток крові в лунки таких планшетів антитіла до антигенів вірусу гепатиту С зв'язуються з антигенами вірусу на твердій фазі, утворюючи комплекси антиген-антитіло.

Утворений комплекс виявляють за допомогою специфічного імуноферментного кон'югату, позначеного ферментною міткою (пероксидазою). Після відмивання непов'язаного кон'югату в лунки додають субстрат-барвник для ферменту. Пероксидазну реакцію зупиняють додаючи стоп-реагент (сірчану кислоту). Кількісну оцінку реакції проводять на мікроаналізаторі.

Критерієм оцінки інфікування донорської крові вірусом гепатиту С було виявлення підвищення рівня сумарних антитіл до вірусу гепатиту С класів IgM та IgG.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз результатів досліджень, проведених протягом п'яти років, свідчить про те, що серед донорів крові західних областей України спостерігаємо рівень захворюваності на гепатит С у межах 0,7-1,6 %, який

є нижчим, ніж рівень захворюваності населення в Україні.

ДЗ «Дорожня станція переливання крові «Львівської залізниці» проводить виїзні забори крові по території західних областей України, що дає змогу порівняти рівень інфікування гепатитом С серед донорів цих областей. За результатами досліджень (табл. 1) спостерігаємо варіабельність у частоті виявлення антитіл до вірусу гепатиту С серед донорів крові західних областей України.

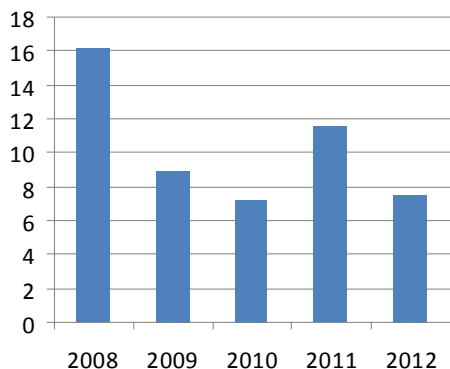
Найменша частота виявлення анти-HCV відмічається для людей, що стали донорами крові у Тернопільській області, – у межах 0,7 %, дещо вищий відсоток виявлення антитіл до вірусу гепатиту С серед донорів Закарпатської та Рівненської областей – 0,9 %. Рівень інфікування HCV у донорів Львівської, Волинської, Чернівецької областей знаходиться у межах 1-1,1 %. Найбільше інфікованих вірусом гепатиту С виявлено серед донорів Івано-Франківської області – 1,6 %.

Таблиця 1

Виявлення маркерів вірусу гепатиту С у донорів західних областей України протягом 2008-2012 рр.

Області	Обстежено	Виявлено маркери HCV-інфекції	
		абс.	%
Волинська	1399	14	1,0
Закарпатська	1763	15	0,9
Івано-Франківська	550	9	1,6
Львівська	5881	66	1,1
Тернопільська	590	4	0,7
Рівненська	943	8	0,9
Чернівецька	524	5	1,0
Всього	11650	121	1,0

Дані щодо динаміки поширеності гепатиту С серед донорів західних областей України протягом 2008-2012 рр. наведено на мал. 1.



Мал. 1. Динаміка показника поширеності гепатиту С на 1000 донацій.

Висновки

1. Скринінг донорської крові на маркери HCV-інфекції має важливе значення, так як запобігає інфікуванню реципієнта збудником вірусу гепатиту С.

2. Оскільки рівень інфікування вірусом гепатиту С донорів крові є досить високим, актуальним є питання впровадження поряд із методами серологічної діагностики полімеразної ланцюгової реакції для підвищення рівня інфекційної безпеки гемотрансфузій.

3. На відміну від ІФА, методи генодіагностики належать до прямих методів, що дозволяє визначати вірусне навантаження, оцінювати активність інфекційного процесу.

4. У більшості випадків клінічно гепатит С характеризується тривалим безсимптомним прогресуванням, тому донори крові під час медичного обстеження, що проводиться перед даванням крові, заперечують наявність протипоказів до виконання донорської функції.

5. Карантинізація плазми не виключає можливості інфікування реципієнта еритроцитарною масою донора, який знаходиться у періоді сероконверсійного вікна.

Література

1. Новак В.Л. Трансфузійна медицина: погляд на проблему та перспективи розвитку / В.Л. Новак, Б.О. Кондратський // Укр. журн. гематології та трансфузіології. – 2012. – № 4 (д). – С. 15-20.
2. Посібник з лабораторної імунології / Л.Є. Лаповець, Б.Д. Луцик, Г.Б. Лебедь, В.М. Акімова. – Львів, 2008. – 268 с.
3. Кількісні методи в порівняльній оцінці морфологічних змін в печінці при хронічному гепатиті С, доброякісних та злоякісних її новоутвореннях / [І.В. Гомоляно, О.Г. Котенко, В.І. Янченко та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2009. – № 2 (48). – С. 28.
4. Lauer G.M. Hepatitis C virus infection / G.M. Lauer, M.D. Walker // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 41-52.
5. Спектр антител к разным антигенам HCV при разных вариантах течения хронической HCV-инфекции / [И.В. Круглов, О.О. Знойко, О.Л. Огиенко и др.] // Вопр. вирусол. – 2002. – № 2. – С. 11-15.
6. Выявление маркеров вируса ГС – белка нуклеокапсида, РНК и вирус-специфических антител в плазме крови доноров / [О.В. Маслова, Е.И. Самохвалов, Н.В. Петракова и др.] // Вопр. вирусол. – 2000. – № 2. – С. 14-18.
7. Михайлов М.И. Лабораторная диагностика гепатита С (серологические маркеры и методы их выявления) / М.И. Михайлов // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2001. – № 2. – С. 8-18.

SCREENING OF BLOOD DONATIONS OF HEPATITIS C VIRUS

I.M. Cherkas

SUMMARY. The article shows data of the examination of blood donation of HCV markes. The

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

incidence of hepatitis C in donors during 5 years. High level of hepatitis C morbidity rate was established in donors.

Key words: *viral hepatitis C, donors, screening of blood donations.*

Отримано 23.05.2014 р.

© Безродна О.В., 2014
УДК 616-056.5-06:616.36-004

О.В. Безродна

МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ HCV-АСОЦІЙОВАНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Перебіг HCV-асоційованого цирозу печінки (ЦП) може ускладнюватись багатьма факторами, серед яких все більшого значення надається присутності супутніх метаболічних розладів. У дослідженні показано, що супутні метаболічні розлади частіше відмічаються у хворих на HCV-асоційований ЦП з розвитком суб-/декомпенсованого перебігу. Отримані дані за 3-5 років спостереження вказують, що за умови їх наявності частіше спостерігається збільшення класу ЦП відповідно до критеріїв Чайлд-П'ю, а перебіг захворювання характеризується більш вираженим темпом прогресування порівняно з пацієнтами, в яких метаболічні фактори не визначалися. В той же час встановлено, що при досягненні суб-/декомпенсованого перебігу супутні метаболічні розлади перестають визначати клінічні особливості перебігу захворювання і не справляють впливу на частоту розвитку епізодів декомпенсації.

Ключові слова: *HCV-інфекція, цироз печінки, стадії тяжкості за Чайлд-П'ю, метаболічні розлади.*

Широке розповсюдження гепатиту С (ГС) (більше 170 млн чоловік інфіковано, за даними ВООЗ), значний хроніогенний потенціал, відсутність можливості специфічної профілактики, ураження переважно людей молодого працездатного віку обумовлюють не тільки медичну, але й соціальну актуальність проблеми [1, 2]. Якщо звернути увагу на історію вивчення захворювання, то стає очевидним, що лише у частини пацієнтів, хронічно інфікованих вірусом ГС, захворювання зрештою досягне розвитку цирозу печінки (ЦП) і, відповідно, термінальної стадії. Згідно даних

літератури, ЦП ускладнює перебіг захворювання у 20-30 % хворих з цією патологією і розвивається протягом декількох років або декількох десятиків років від часу первинного інфікування. Визначальним є те, що частота та швидкість прогресування може значно варіювати в окремо взятих групах [3].

Прогресування фіброзу печінки можна розглядати як основний провідний фактор, що обумовлює прогноз захворювання при хронічному ГС. В основі процесу, згідно різних досліджень, можуть лежати як фактори зовнішнього середовища, так і чинники з боку макроорганізму. Серед найбільш доведених слід виділити такі: вік пацієнта на момент інфікування, чоловіча стать, зловживання алкоголем, ко-інфекція ВІЛ/хронічний гепатит В, наявність супутньої імуносупресії, метаболічного синдрому та/або цукрового діабету другого типу [3-6]. Частка цих факторів, навіть за умови їх комбінації, в середньому обумовлює близько 30 % прогностичної цінності [7].

Метаболічний синдром (МС) як комплекс різноманітних метаболічних порушень, що обумовлюють розвиток атеросклерозу та кардіоваскулярних захворювань, може також ставати причиною ураження печінки. Особлива увага приділяється центральному компоненту МС – інсулінорезистентності (ІР). Епідеміологічні та клінічні дослідження показали, що у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, особливо осіб, інфікованих вірусом ГС, відмічається більш висока поширеність порушення толерантності до глюкози, ніж серед населення в цілому [8]. ІР виступає важливим прогностичним фактором клінічного перебігу HCV-інфекції, що визначається його впливом на

стійкість до специфічної протівірусної терапії, прогресування фіброзу печінки, розвиток гепатоцелюлярної карциноми та низьку якість життя [9-11]. Особливо важливим стає виявлення цих факторів у хворих на хронічний ГС з виходом в ЦП, оскільки прогресування захворювання у цієї категорії пацієнтів є найнебезпечнішим.

Мета дослідження: на підставі вивчення впливу наявності чи відсутності метаболічних розладів у хворих на HCV-асоційований ЦП виявити закономірності перебігу та прогресування захворювання.

Матеріали і методи

У дослідження було включено 104 пацієнти з підтвердженим діагнозом хронічного ГС з виходом в ЦП, які знаходились на стаціонарному лікуванні, в подальшому – на амбулаторному спостереженні в гепатологічному центрі КЛ № 15 м. Києва. Діагноз був встановлений на підставі результатів маркерної діагностики: виявлення специфічних антитіл класу IgG методом імуноферментного аналізу, якісного і кількісного визначення вірусної РНК методом ПЛР, при можливості визначали генотип вірусу.

Серед усіх хворих, що знаходились під спостереженням, у 38 пацієнтів захворювання перебувало на стадії компенсованого цирозу печінки (клас А за Чайлд-П'ю), у 66 – на стадії суб-/декомпенсованого ЦП (клас В-С за Чайлд-П'ю). Орієнтовна тривалість захворювання, яка визначалась на підставі даних епідеміологічного анамнезу (можливі фактори ризику інфікування в минулому, дата первинного виявлення позитивних маркерів HCV-інфекції та ознак ЦП за результатами лабораторно-інструментальної діагностики), склала $(12,0 \pm 1,3)$ роки. 1 генотип вірусу превалував і був визначений у 76 (73,1%) хворих. Усіх пацієнтів було включено в дослідження за випадковою ознакою та при зіставленні за віком і статтю.

З метою діагностики компенсованого ЦП використовувались як інвазивні методи – пункційна біопсія печінки (13 хворих), так і неінвазивні – фібротест та УЗД у режимі 3D+PD візуалізації, що дозволяє оцінити зміни васкуляризації в паренхімі печінки та порушення показників периферичного кровотоку [12, 13]. Стадія ЦП визначалась у відповідності до критеріїв класифікації Child-Pugh: врахування показників загального білірубіну, протромбінового індексу, рівня альбуміну, наявності асцити та ознак печінкової енцефалопатії.

Наявність у хворих метаболічного синдрому встановлювали згідно з критеріями IDF (2005): абдомінальне ожиріння (окружність талії більше 94 см для чоловіків і більше 80 см для жінок – у європеїдній раси); рівень

гіперглікемії натще в поєднанні як мінімум 2 з наступних 4 факторів:

- підвищення рівня тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л або специфічне лікування дисліпідемії;
- зниження рівня ЛПВЩ менше 1,03 ммоль/л у чоловіків і менше 1,29 ммоль/л у жінок або специфічне лікування;
- підвищення артеріального тиску: систолічного артеріального тиску понад 130 мм рт.ст. або діастолічного АТ більше 85 мм рт.ст.

Комплекс обстеження всіх без винятку хворих включав визначення показників білково-синтетичної функції (рівень загального білка з визначенням окремих фракцій), показників зсідальної системи крові (в першу чергу, протромбінового індексу), ліпідного профілю та рівня глікемії натще. Оцінка печінкової енцефалопатії за відсутності явних клінічних ознак проводилась за даними психометричного тестування.

Аналіз статистичних даних проводили за допомогою пакету програм Statistica версії 5.0, 6.0 та Microsoft Excel 2010.

Результати досліджень та їх обговорення

Включені у дослідження пацієнти перебували під амбулаторним спостереженням протягом щонайменше 3-5 років. Прогресування цирозу печінки нами оцінювалось за зростанням класу ЦП згідно критеріїв класифікації Чайлд-П'ю: переважно відмічалось за рахунок зменшення рівня альбуміну сироватки крові, появи/наростання асцити та ознак печінкової енцефалопатії. Метаболічний синдром був діагностований у 13 (34,2 %) пацієнтів з компенсованим перебігом захворювання та у 38 (57,6 %) – з суб- та декомпенсованим перебігом.

Середні величини кількості балів за шкалою Чайлд-П'ю на першому році спостереження у хворих з супутніми метаболічними розладами виявилися незначно вищими порівняно з хворими без супутніх метаболічних розладів як для групи з ЦП класу А ($5,9 \pm 0,8$ проти $5,7 \pm 0,6$ відповідно), так і для групи з ЦП класу В-С ($9,8 \pm 0,7$ проти $9,5 \pm 0,3$ відповідно). При порівнянні показників на п'ятому році виявилось, що ступінь наростання балів достовірно збільшується у пацієнтів з супутнім МС як при компенсованому перебігу ($6,8 \pm 0,4$ проти $5,9 \pm 0,8$, $p < 0,05$) так і при суб-, декомпенсованому перебігу ($11,3 \pm 0,5$ проти $9,8 \pm 0,7$, $p < 0,05$). Тенденція до збільшення показників спостерігалась і для пацієнтів без МС, але достовірної різниці отриманих результатів виявлено не було. Дані представлені в таблиці 1.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

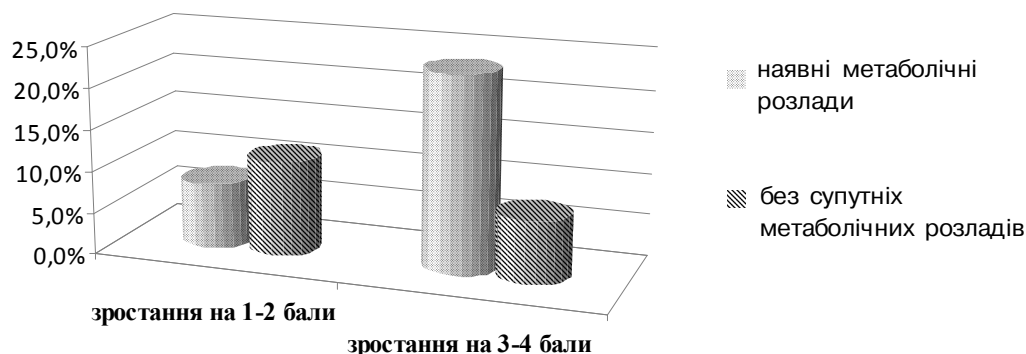
Динаміка середніх показників кількості балів за шкалою Чайлд-П'ю у хворих на HCV-асоційований цироз печінки залежно від наявності чи відсутності супутніх метаболічних факторів

Клас ЦП		Середні значення кількості балів за шкалою Чайлд-П'ю	
		1 рік спостереження	5 рік спостереження
Клас А	Без супутніх метаболічних факторів	5,7±0,6	6,2±0,3
	Наявні супутні метаболічні фактори	5,9±0,6	6,8±0,4*
Клас В-С	Без супутніх метаболічних факторів	9,5±0,3	10,1±0,7
	Наявні супутні метаболічні фактори	9,8±0,7	11,3±0,5*

Примітка. * – достовірна різниця між досліджуваними показниками ($p < 0,05$).

В цілому за перші три роки спостереження зростання на 1-2 бали згідно критеріїв класифікації Чайлд-П'ю спостерігалось у 4 (7,8 %) хворих із супутніми метаболічними розладами та у 6 (11,3 %) пацієнтів без них. Зростання на 3-4 бали за обраний період часу відзначалось у 12 (23,5 %) пацієнтів з метаболічними розладами та у 4 (7,5 %) пацієнтів без них

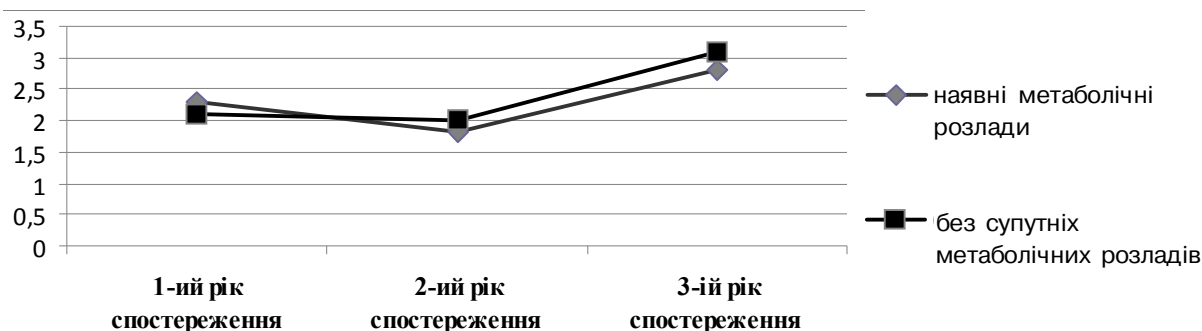
(мал. 1). Отримані дані свідчать, що ступінь прогресування змін за однаковий час спостереження буде значно більше виражений за наявності метаболічних розладів, що обов'язково має враховуватись при визначенні тактики ведення пацієнтів даної категорії, особливо в умовах, коли протівірусна терапія з певних причин не може бути призначена.



Мал. 1. Ступінь прогресування компенсованого цирозу печінки залежно від наявності метаболічних розладів.

Нами також було проаналізовано вплив наявності/відсутності МС на розвиток епізодів декомпенсації у хворих на HCV-асоційований ЦП класу В-С. Середні показники кількості епізодів декомпенсації за три роки спостереження склали: 2,3±0,3 у хворих зі супутніми

метаболічними розладами проти 2,1±0,1 у хворих без супутніх метаболічних розладів за перший рік спостереження, 1,8±0,1 проти 2,0±0,4 відповідно за другий рік спостереження та 2,8±0,4 проти 3,1±0,2 за третій рік спостереження. Дані представлені на мал. 2.



Мал. 2. Частота розвитку декомпенсації захворювання у хворих на HCV-асоційований цироз печінки (клас В-С за Чайлд-П'ю) залежно від наявності/відсутності метаболічних розладів.

Виявилось, що на стадії ЦП класу В-С за Чайлд-П'ю вплив метаболічних розладів вже не відіграє першочергової ролі в особливостях перебігу захворювання. Більш вагомого значення набувають такі фактори, як порушення дієтичних рекомендацій, вживання гепатотоксичних препаратів (яскравим прикладом слугує зловживання парацетамолу при ГРВІ) тощо. Обумовлено це тим, що при більш тяжкому та глибокому ураженні структур печінки, коли критично зменшується кількість функціонуючих гепатоцитів в умовах вкрай порушеної цитоархітекτονіки, супутні метаболічні порушення перестають суттєво визначати ступінь клінічної маніфестації. Вони залишаються фоновим станом, який на термінальній стадії вже не є визначальним.

Висновки

Перебіг хронічного ГС на стадії цирозу печінки може ускладнюватись багатьма факторами, серед яких все більшого значення набувають метаболічні порушення. Їх наявність чи відсутність у пацієнтів цієї категорії повинні обов'язково враховуватись при визначенні тактики ведення через можливий несприятливий вплив на прогресування основного захворювання. В ході проведеного аналізу було показано, що супутні метаболічні розлади частіше відмічаються у хворих на HCV-асоційований ЦП з розвитком суб-/декомпенсованого перебігу. Отримані дані за 3-5 років спостереження вказують, що за умови їх наявності частіше спостерігається збільшення класу ЦП відповідно до критеріїв Чайлд-П'ю, а перебіг захворювання характеризується більш вираженим темпом прогресування порівняно з пацієнтами, в яких метаболічні фактори не визначались. У той же час встановлено, що при досягненні суб-/декомпенсованого перебігу супутні метаболічні розлади перестають визначати клінічні особливості перебігу захворювання і не справляють впливу на частоту розвитку епізодів декомпенсації.

Література

1. World Health Organization. Hepatitis C. Fact Sheet N. 164. Revised July, 2012 [електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
2. Shepard C.W. Global epidemiology of hepatitis C virus infection / C.W. Shepard, L. Finelli, M.J. Alter // *Lancet. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 5. – P. 558-567.
3. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // *Lancet.* – 1997. – Vol. 13. – P. 975.
4. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression / [G.L. Davis, M.J. Alter, H. El-Serag et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P. 513-521.
5. Missiha S.B. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors / S.B. Missiha, M. Ostrowski, E.J. Heathcote // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 1699-1714.

6. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data / [G. Leandro, A. Mangia, J. Hui et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, N 6. – P. 1636-1642.

7. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study / [M. Wright, R. Goldin, A. Fabre et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 574-579.

8. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis / [R. Moucari, T. Asselah, D. Cazals-Hatem et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 416-423.

9. D'Souza R. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy / R. D'Souza, C.A. Sabin, G.R. Foster // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1509-1515.

10. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients / [A. Muzzi, G. Leandro, L. Rubbia-Brandt et al.] // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 41-46.

11. Impairment of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C is associated with insulin resistance / [T. Kuwashiro, T. Mizuta, Y. Kawaguchi et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 49. – P. 317-323.

12. Патент № 32831 України, МПК (2006) А61В 8/00. Спосіб діагностики порушень кровообігу в периферичних судинах печінки у хворих на ХВГС з трансформацією в цироз / Голубовська О.А. – и200803501; заявл. 19.03.2008; опубл. 26.05.2008. Бюл. №10, 2008.

13. Голубовская О.А. Изменение васкуляризации паренхимы печени у больных вирусным гепатитом С, по данным ультразвукового исследования / О.А. Голубовская // *Сучасна гастроентерологія.* – 2008. – Вип. 43, № 5. – С. 54-56.

METABOLIC DISORDERS AND THEIR INFLUENCE ON THE COURSE OF HCV-RELATED LIVER CIRRHOSIS

O.V. Bezrodna

SUMMARY. *The course of HCV-related liver cirrhosis (LC) may be complicated by many factors among which presence of concomitant metabolic disorders becomes more and more important. It was shown that concomitant metabolic disorders more often observed in patients with HCV-associated cirrhosis with development of sub-/decompensated stage of the disease. The data of three – five years of observation indicate that presence of metabolic syndrome leads to higher frequency of the increase in LC class according to Child-Pugh criteria and the disease is characterized by a more pronounced rate of progression compared with patients without concomitant metabolic factors. At the same time it was found out that in case of achievement of sub-/decompensated course of LC related metabolic disorders no longer define the clinical features of the disease and did not influence the incidence of episodes of decompensation.*

Key words: *HCV infection, liver cirrhosis, stages of severity by Child-Pugh, metabolic disorders.*

Отримано 8.08.2014 р.

**С.І. Климнюк, М.М. Савчук, Ю.М. Андрейчин, О.В. Покришко, Н.І. Красій,
Л.Б. Романюк, М.С. Творко, Н.І. Ткачук, Н.Г. Климнюк**

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ НОСА ТА НОСОГЛОТКИ У ХВОРИХ НА ГРИП ТА ГРВІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено результати вивчення мікробіоценозу слизової оболонки носа та носоглотки у 52 хворих на грип і ГРВІ. Показано, що обстежувані хворі переважно мали середньотяжкий перебіг захворювання (63,5 %). У 30,7 % осіб спостерігалися ускладнення у вигляді гострого синуситу різної локалізації та ларинготрахеїту. Виявлено, що мікробний пейзаж носа та носоглотки формували асоціації стафілококів, стрептококів, нейсерій, мораксел, гемофільних бактерій, ентеробактерій, псевдомонад та ін., серед яких домінують стрептококи і стафілококи. Носіями стафілококів були 76,9 % хворих, стрептококів – 40,4 %. Їх колонізаційний рівень досягав 5,1-6,6 lg КУО/мл.

Існують певні відмінності у складі мікробіоценозів слизової оболонки носа та носоглотки хворих, які мають різні супутні захворювання. У хворих із синуситами різної локалізації на слизовій оболонці з'являються такі транзитори мешканці, як *Rothia spp.*, *Granulicatella spp.*, *Clostridium spp.*

Ключові слова: грип, ГРВІ, ніс, носоглотка, мікробіоценоз.

При сучасних швидких темпах розвитку методів діагностики та лікування різноманітних хвороб спостерігається зростання зацікавленості мікробіологів і практичних лікарів до всебічного вивчення мікробіоценозів тіла людини, враховуючи їх велику участь як у забезпеченні численних фізіологічних процесів в організмі, так і потенційну роль у розвитку різноманітних ускладнень основного захворювання [1-7]. Верхні відділи дихальних шляхів анатомічно та фізіологічно пристосовані для осадження мікроорганізмів із вдихуваного повітря, тому часто слугують мішенями для інфекції, її «вхідними воротами». Ось чому більшість захворювань дихальної системи виникають внаслідок формування спочатку дисбіозу у даному біотопі під впливом різноманітних факторів. Це стосується, зокрема, й вірусних захворювань верхніх дихальних шляхів, таких як грип і ГРВІ [8-14]. Дані патології залишаються до сьогодні ще некеровани-

ми інфекціями, томуносять суттєву шкоду здоров'ю населення та спричиняють серйозні економічні збитки. Через свою здатність спричиняти епідемії, втягуючи у процес широкі верстви населення будь-якого віку, часто викликаючи тяжкий перебіг хвороби, наявність значної питомої частки ускладнених форм цієї хвороби постійно знаходяться в центрі уваги спеціалістів-медиків.

Виходячи з цього, метою роботи було вивчення особливостей мікробіоценозу носу й носоглотки у хворих на грип і ГРВІ з метою подальшої розробки критеріїв оцінювання ризику виникнення можливих бактерійних ускладнень.

Матеріали і методи

Матеріал з носа та носоглотки від 52 хворих на грип, ГРВІ зі супутньою патологією ЛОР-органів досліджено загальноновизнаним мікробіологічним методом [15]. Мазки із носу і носоглотки забирали стерильним ватним тампоном, з наступним ретельним суспендуванням в 1 мл стерильного фізіологічного розчину. В подальшому робили десятикратні розведення і мірно засівали їх на елективні та селективні живильні середовища, які згодом інкубували при оптимальній температурі протягом 24-48 год. Після завершення інкубації, кількість колоній, які виросли на середовищах, підраховували за допомогою приладу ПСБ. Рівень колонізації досліджуваного матеріалу виражали десятковим логарифмом числа колонієутворюючих одиниць бактерій в 1 мл клінічного зразка (lg КУО/мл). Загальний популяційний рівень виражали середньою геометричною від усіх значень [16]. Ідентифікували мікроби загальноприйнятими прийомами згідно останньої редакції класифікації Берджі [17]. У ряді випадків ідентифікацію проводили за допомогою напівавтоматичного мікробіологічного аналізатора «Vitek-2» [15].

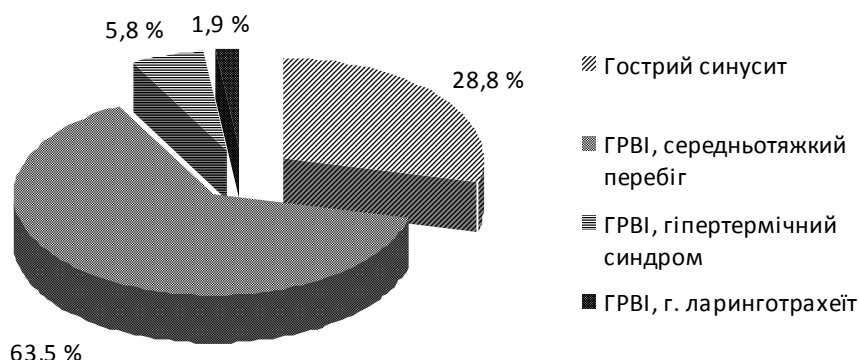
Результати досліджень та їх обговорення

Як показали результати дослідження, 63,5 % хворих із грипом і ГРВІ мали середньотяжкий перебіг

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

захворювання, 5,8 % – гіпертермічний синдром. У 28,8 % осіб захворювання ускладнилося гострим

синуситом різної локалізації, а в 1,9 % – гострим ларинготрахеїтом (мал. 1).



Мал. 1. Структура нозологій у хворих на грип і ГРВІ.

Як показали результати проведених досліджень, популяційний склад мікробного пейзажу слизової оболонки носа та носоглотки обстежуваних хворих представляли популяції факультативно-анаеробних, аеробних та анаеробних бактерій, які частіше висівалися або у вигляді двох-, трьохкомпонентних асоціацій або як монокультура.

Таксономічне положення ізолятів, згідно останньої редакції класифікації Берджі (2005) [8], наведено в табл. 1. Вони представляли 3 типи і 5 класів збудників. Найчисленішим був тип *Firmicutes*, до якого належало 72,4 % штамів. Тип *Actinobacteria* репрезентували 18,4 %, а тип *Proteobacteria* – 9,2 % штамів.

У типі *Firmicutes* ідентифіковані мікроорганізми, які належали до 2 класів: *Bacilli* (вилучених штамів) і *Clostridia* (відповідно 97,2 і 2,8 % штамів), а також 5 родів. Серед останніх домінували представники родів *Staphylococcus* і *Streptococcus* (85,9 % цієї групи збудників). Тип *Actinobacteria* формував однойменний клас, у якому ідентифіковано мікроорганізми 4 родів, з переважанням *Corynebacterium spp.* (55,6 % штамів), а тип *Proteobacteria* – класи *Betaproteobacteria* та *Gammaproteobacteria* (відповідно 33,3 і 66,7 % штамів). У цій групі мікробів домінували бактерії, які належали до родів *Neisseria* і *Moraxella* (66,7 % вилучених ізолятів (табл. 1).

Таблиця 1

Таксономічний спектр бактерій, які колонізують слизову оболонку носа та носоглотки хворих на грип і ГРВІ

Тип збудника	Клас збудника	Родина	Рід	Кількість виділених штамів	
				абс. число	частка у мікробіоценозі, %
<i>Firmicutes</i>	Клас III. <i>Bacilli</i>	<i>Staphylococcaceae</i>	<i>Staphylococcus</i>	40	40,8
		<i>Streptococcaceae</i>	<i>Streptococcus</i>	21	21,4
		<i>Enterococcaceae.</i>	<i>Enterococcus</i>	5	5,1
		<i>Carnobacteriaceae</i>	<i>Granulicatella</i>	3	3,1
	Клас I. <i>Clostridia</i>	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Clostridium</i>	2	2,0
<i>Actinobacteria</i>	Клас I. <i>Actinobacteria</i>	<i>Corynebacteriaceae</i>	<i>Corynebacterium</i>	10	10,2
		<i>Micrococcaceae</i>	<i>Micrococcus</i>	1	1,0
		<i>Micrococcaceae</i>	<i>Kocuria</i>	3	3,1
		<i>Micrococcaceae</i>	<i>Rothia</i>	4	4,1
<i>Proteobacteria</i>	Клас II. <i>Betaproteobacteria</i>	<i>Neisseriaceae</i>	<i>Neisseria</i>	3	3,1
	Клас III. <i>Gammaproteobacteria</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Escherichia</i>	1	1,0
		<i>Pseudomonadaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>	1	1,0
		<i>Pasteurellaceae</i>	<i>Haemophilus</i>	1	1,0
		<i>Moraxellaceae</i>	<i>Moraxella</i>	3	3,1

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналізуючи частоту носійства мікроорганізмів різних родів на слизовій оболонці носоглотки і носа, можна дійти висновку, що найчастіше дані біотопи хворих колонізували грампозитивні коки – стафілококи і стрептококи, коефіцієнт постійності для яких становив відповідно 76,9 і 40,4 % (табл. 2). Майже п'ята-шоста частина обстежуваних була носіями *Corynebacterium spp.*, а шоста – *Micrococcus spp.* У деяких хворих слизова оболонка носу й носоглотки була колонізована моракселями, нейсеріями (5,8 % хворих), а також ентеробактеріями та псевдомонадами (по 1,9 % пацієнтів).

Таблиця 2

Частота носійства окремих родів бактерій на слизовій оболонці носа та носоглотки у хворих на грип і ГРВІ

Мікроорганізм	Частота носійства n=52	
	абс. число штамів	%
<i>Staphylococcus spp.</i>	40	76,9
<i>Streptococcus spp.</i>	21	40,4
<i>Enterococcus spp.</i>	5	9,6
<i>Micrococcus spp.</i>	8	15,4
<i>Corynebacterium spp.</i>	10	19,2
<i>Neisseria spp.</i>	3	5,8
<i>Moraxella spp.</i>	3	5,8
<i>Pseudomonas spp.</i>	1	1,9
<i>Escherichia spp.</i>	1	1,9
<i>Granulicatella spp.</i>	3	5,8
<i>Hemophylus spp.</i>	1	1,9
<i>Clostridium spp.</i>	2	3,8

Проведений у подальшому аналіз складу мікробіоценозу слизових носа та носоглотки підтвердив виявлені вище закономірності (табл. 3). Зокрема, 78,6 % мікробіоценозу утворювали грампозитивні й грамнегативні кокові мікроорганізми (стафілококи, стрептококи, мікрококи, нейсерії), 10,2 % його складу належало коринебактеріям, популяціям мораксел, ентеробактерій та псевдомонад – 2,0-3,1 %.

Високий рівень колонізації слизової оболонки був притаманний стрептококам з ентерококами (6,6 Ig КУО/мл), моракселям (5,8 Ig КУО/мл), *Staphylococcus spp.* і *Corynebacterium spp.* – 5,1 Ig КУО/мл) (табл. 3). На порядок нижчою була щільність колонізації слизової оболонки нейсеріями – 4,4 Ig КУО/мл і мікрококами – 4,9 Ig КУО/мл.

Надалі проаналізовано склад бактерійних угруповань, які колонізували слизову оболонку носа і носоглотки обстежених хворих. До складу другого за чисельністю угруповання – стрептококів увійшли

Таблиця 3

Склад мікробіоценозу та рівень колонізації слизової оболонки носа та носоглотки бактеріями у хворих на грип і ГРВІ

Угруповання	Частка у мікробіоценозі		Рівень колонізації, IgКУО/мл
	абс.	%	
Стафілококи	40	40,8	5,1
Стрептококи та ентерококи	26	26,5	6,6
Нейсерії	3	3,1	4,4
Мораксели	3	3,1	5,8
Мікрококи	8	8,2	4,9
Коринебактерії	10	10,2	5,1
Ентеробактерії та псевдомонади	2	2,0	7,7
Інші	6	6,1	4,8
Разом	98	100,0	5,5

представники родів *Streptococcus* і *Enterococcus* (відповідно 80,8 і 19,2 % виділених штамів). Серед них найвищий рівень колонізації слизової був притаманний саме стрептококам – 7,4 Ig КУО/мл (табл. 4).

Таблиця 4

Склад окремих угруповань бактерій, які колонізують слизову оболонку носа та носоглотки

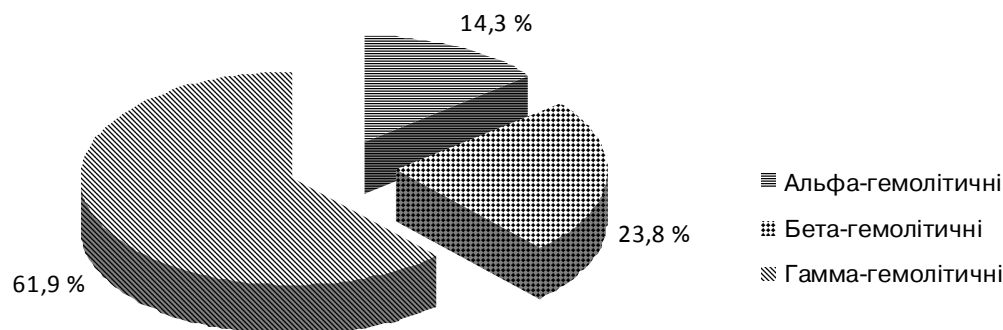
Мікроорганізм	Склад угруповання		Колонізаційний рівень бактерій lg КУО/мл
	абс.	%	
стрептококи			
<i>Streptococcus spp.</i>	21	80,8	7,4
<i>Enterococcus spp.</i>	5	19,2	4,1
стафілококи			
<i>Staphylococcus spp.</i>	40		5,1
<i>S. aureus</i>	10	25,0	6,2
<i>S. epidermidis</i>	17	42,5	4,6
<i>S. haemolyticus</i>	5	12,5	5,3
<i>S. hominis</i>	3	7,5	4,3
<i>S. intermedius</i>	1	2,5	6,7
<i>S. lentus</i>	1	2,5	6,8
<i>S. simulans</i>	2	5,0	4,0
<i>S. warneri</i>	1	2,5	3,7
мікрококи			
<i>Kokuria kristinae</i>	3	37,5	4,1
<i>Rothia mucilaginosa</i>	4	50,0	5,9
<i>Micrococcus lylae</i>	1	12,5	4,66

Серед мікроорганізмів роду *Streptococcus* найчастіше висівали *S. mitis* (42,9 % штамів відповідного роду), *S. pyogenes* (23,8 %), частка *S. pneumoniae*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

становила 14,3 %, а *S. oralis* і *S. salivarius* – по 9,5 %. Аналіз угруповання стрептококів за їх гемолітичними

властивостями показав, що в ньому були α -, β - і γ -гемолітичні види (мал. 2).



Мал. 2. Склад угруповання стрептококів за їх гемолітичними властивостями.

Рідше за інші у цієї категорії хворих були представлені α -гемолітичні варіанти (14,3 %), а домінували γ -гемолітичні стрептококи (61,9 %).

Слід зазначити, що колонізаційний рівень усіх гемолітичних варіантів перевищував 5,0 Ig КУО/мл, це вище етіологічно значущої концентрації, проте найвищим він був у β -гемолітичних стрептококів – 8,2 Ig КУО/мл, дещо поступався їм цей показник у γ -гемолітичних варіантів – 7,7 Ig КУО/мл.

Угруповання стафілококів представляли 8 видів коагулазопозитивних і коагулазонегативних коків (табл. 4). Коагулазопозитивні *S. aureus* і *S. intermedius* формували майже третину відповідного угруповання (27,5 %), решта належала коагулазонегативним кокам, серед яких переважав *S. epidermidis* (42,5 %). Слід зазначити, що популяційний рівень коагулазопозитивного *S. aureus* був достатньо високим, досягаючи 6,7 Ig КУО/мл і був, як правило, на 1-2 порядки вище, ніж у коагулазонегативних.

В угрупованні мікрококів було ідентифіковано мікроорганізми трьох родів мікробів: *Micrococcus*, *Kokuria* та *Rothia*. Половина угруповання була представлена *Rothia spp.*, які й мали найвищий в ньому колонізаційний рівень 5,9 Ig КУО/мл (табл. 4). Хоча коринебактерії мають виражені антагоністичні властивості, забезпечуючи колонізаційну резистентність біотопу, їх виділено всього від 1/5 2 частини хворих, а їх колонізаційний рівень досягав 5,1 Ig КУО/мл. Нейсерії та мораксели нечасто висівалися із слизової носа і носоглотки хворих, їх колонізаційний рівень коливався в межах 4,4-5,7 Ig КУО/мл, суттєво поступаючись коагулазопозитивним стафілококам. Як було зазначено, ентеробактерії та псевдомонади з однакою частотою висівалися з носоглотки хворих

(1,9 %), отже, вони з однаковою частотою (50,0 %) були представлені в цьому угрупованні (табл. 1), однак їх колонізаційний рівень був високим, перевищуючи 5,0-7 Ig КУО/мл.

Отримані результати, в основному, підтверджують дані літератури щодо структури мікробіоценозу слизової оболонки носа та носоглотки у людини. Слід відмітити, що в осіб, які мали як ускладнення синусити різної локалізації, з'являлися тимчасові мешканці слизової, такі як *Rothia spp.*, *Granulicatella spp.*, *Clostridium spp.* Як засвідчують літературні джерела, мікроорганізми саме цих родів можуть викликати серйозні захворювання ротоглотки та синусити [18-21].

Висновки

1. Обстежувані хворі на грип і ГРВІ переважно мали середньотяжкий перебіг захворювання (63,5 %). У 30,7 % хворих спостерігалися ускладнення у вигляді гострого синуситу різної локалізації та ларинготрахеїту.

2. Мікробіоценоз слизової оболонки носа та носоглотки хворих на ГРВІ та гостру патологію ЛОР-органів представлений асоціаціями стафілококів, стрептококів, нейсерій, мораксел, гемофільних бактерій, ентеробактерій, псевдомонад та ін., серед яких домінують стафілококи (76,9 % хворих) і стрептококи (40,4 %).

3. Популяції мікроорганізмів різняться за своїми колонізаційними рівнями. Найвищих значень вони досягають в угрупованнях стрептококів – 6,6 Ig КУО/мл і стафілококів – 5,1 Ig КУО/мл, а також у мораксел – 5,8 Ig КУО/мл.

4. У хворих із синуситами різної локалізації на слизовій з'являються такі транзиторні мешканці, як *Rothia spp.*, *Granulicatella spp.*, *Clostridium spp.*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Ширококов В.П. Мікробна екологія людини з кольоровим атласом: Навчальний посібник / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2009. – 312 с.
2. Ковальчук М.Т. Особливості мікробіоценозу ротоглотки у хворих на розацеа та розацеа із супутніми лямбліозом і демодексом / М.Т. Ковальчук, С.І. Климнюк // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 2. – С. 51-56.
3. Пономарева О.А. Роль нормальной микрофлоры в поддержании здоровья человека // О.А. Пономарева, Е.В. Симонина // Сибирский мед. журн. – 2008. – № 8. – С. 20-24.
4. Кременчуцкий Г.Н. Роль микробиологии организма человека и принципы её коррекции / Г.Н. Кременчуцкий, С.А. Рыженко, С.И. Вальчук. – Днепропетровск: Пороги, 2003. – 230 с.
5. Brook I. The role of bacterial interference in otitis, sinusitis and tonsillitis / I. Brook // Otolaryngology, Head and Neck Surgery. – 2005. – Vol. 133, N 1. – P. 139-146.
6. Legatzki A. Microbiome diversity and asthma and allergy risk / A. Legatzki, B. Rosler, E. von Mutius // Curr. Allergy and Asthma Rep. – 2014. – Vol. 14, N 10. – P. 466.
7. Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma / [J.E. Markus, M. Mayer, A.C. Normand et al.] // New Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 701-709.
8. Поступ у лікуванні хворих на грип та інші ГРВІ / [М.А. Андрейчин, В.С. Копча, В.Д. Москалюк та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 3 (73). – С. 10-18.
9. Особливості перебігу грипу та інших ГРВІ під час епідемії (жовтень-листопад 2009 р.) у Тернопільській області / [Н.А. Васильева, М.А. Андрейчин, О.Л. Івахів та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 1 – С. 15-18.
10. Александрова М.А. Пневмония как осложнение гриппа / М.А. Александрова, С.В. Яковлев // Русс. мед. журн. – 2006. – № 14. – С. 90-94.
11. Лискова Е.В. Характеристика микрофлоры верхних дыхательных путей при острых респираторных вирусных инфекциях: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.В. Лискова. – Оренбург, 2012. – 19 с.
12. Сидорчук А.С. Можливості корекції мікробіоценозу слизових оболонок носоглотки у хворих на сезонний грип / А.С. Сидорчук, Л.І. Сидорчук // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – № 1 (5). – С. 188-193.
13. A case of acute cerebral aspergillosis complicating Influenza A/H1N1pdm 2009 / [M.J. Kim, M.K. Kim, C.K. Kang et al.] // Infect. Chemother. – 2013. – Vol. 45, N 2. – P. 225-229.
14. Clinical and epidemiological characteristics of patients hospitalized with severe influenza in the season 2012-2013 / [K. Herrmannova, M. Trojanek, M. Havlickova et al.] // Epidemiol. Mikrobiol. Immunol. – 2014. – Vol. 63, N 1. – P. 4-9.
15. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. Том 3. / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лабора, 2009. – 880 с.
16. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
17. Garrity G.M. Taxonomic outline of the prokaryotes Bergey's manual of systematic bacteriology second edition release 5.0 May 2004 // G.M. Garrity, J.A. Bell, T.G. Lilburn. – Електрон-

ний ресурс [Режим доступу] http://www.bergeys.org/outlines/bergeysoutline_5_2004.pdf

18. Rosenblum B.N. Sphenoid sinusitis caused by *Clostridium perfringens* / B.N. Rosenblum, M. Gutwein, M.F. Bartell // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2001. – Vol. 125, N 1. – P. 101-102.
19. Severe acute tonsillitis caused by *Rothia dentocariosa* in a healthy child / [M. Ohashi, T. Yoshikawa, S. Akimoto et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2005. – Vol. 24, N 5. – P. 466-467.
20. Molecular analysis of bacterial flora associated with chronically inflamed maxillary sinuses / S. Paju, J.M. Bernstein, E.M. Haase, F.A. Scannapieco // J. Med. Microbiol. – 2003. – Vol. 52, Pt. 7. – P. 591-597.
21. Hamilos D.L. Host-microbial interactions in patients with chronic rhinosinusitis / D.L. Hamilos // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 133, N 3. – P. 640-653.

PECULIARITIES OF NOSE AND NASOPHARYNX MICROBIOTIC ECOSYSTEMS IN PEOPLE WITH INFLUENZA AND ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

S.I. Klymnyuk, M.M. Savchuk, Yu.M. Andreychyn, O.V. Pokryshko, N.I. Krasiy, L.B. Romanyuk, M.S. Tvorko, N.I. Tkachuk, N.H. Klymnyuk

SUMMARY. *The results of the study of nasal and nasopharynx mucosal microbiota in 52 patients with influenza and acute respiratory viral infections are presented in this article.*

About 64 % of patients had moderate disease duration, but 30,7 % persons had such complications as acute sinusitis and laryngotracheitis. It was revealed that nose and nasopharynx microbiocenosis was formed by associations of staphylococcal, streptococcal, neisserial, and others microbial populations. Staphylococci and Streptococci were dominant. About 77 % of patients were carriers of Staphylococcal populations and 40,4% – streptococcal ones. Their colonizational level was about 5,1-6,6 lg CFU/ml.

*There are some differences in the composition of nasal and nasopharynx mucosa microbiocenosis in patients with different comorbidities. Thus, in patients with sinusitis of different localization in the mucosa appear transient bacteria as residents such as *Rothia spp.*, *Granulicatella spp.*, *Clostridium spp.* were appeared on the surface of mucosa.*

Key words: *influenza, acute respiratory viral infections, nose, nasopharynx, microbiocenosis.*

Отримано 8.09.2014 р.

Г.Б. Матейко, І.І. Пиліук

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ЧАСТО ХВОРІЮЧИХ ДІТЕЙ

Івано-Франківський національний медичний університет

Вивчено клініко-лабораторні показники у дітей віком 3-8 років, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ). Визначали частоту та тривалість захворювання на ГРЗ, тяжкість перебігу, наявність ускладнень, потребу в призначенні антибіотиків, рівень інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), ІЛ-4 та β 2-мікроглобуліну (β 2-МГ). Встановили виразний дисбаланс показників імунного статусу: зниження вмісту ІЛ-2 на тлі зростання ІЛ-4, що свідчить про переключення імунної відповіді на гуморальну ланку імунітету. Відмічали зниження рівня β 2-МГ як маркера імуносупресії у цих дітей. Проведення імунопрофілактики ГРЗ шляхом застосування комбінації імуномодуючих препаратів з різним механізмом дії на провідні ланки неспецифічного імунітету в поєднанні з пробіотиком, а саме: бронхо-муналу, лікопиду та лактомуну, сприяє зменшенню частоти ГРЗ, їх тяжкості і тривалості, потреби в антибіотиках, розвитку бактерійних ускладнень з боку ЛОР-органів (тонзиліт, синусит, отит), органів дихання, в тому числі пневмонії, а також позитивній динаміці показників цитокінового статусу (підвищення рівня ІЛ-2 на фоні зниження ІЛ-4), підвищенню вмісту β 2-МГ.

Ключові слова: діти, які часто хворіють на ГРЗ, імунопрофілактика.

Актуальність проблеми ГРЗ у часто хворіючих дітей пов'язана з високою частотою їх ускладненого перебігу розвитком отитів, синуситів, пневмоній та недостатньою ефективністю існуючих способів профілактики [1]. Відомо, що ГРЗ є одним із основних факторів ризику розвитку пневмонії. Відмічено прямий зв'язок між частотою госпіталізації дітей з пневмонією і сезонним ростом захворюваності на ГРЗ [2].

Часті ГРЗ свідчать про зниження імунологічної резистентності у дітей внаслідок впливу різних ендотажногенних факторів [3]. Недооцінка преморбідного фону веде до несвоєчасної діагностики, нерационального ведення пацієнта, недостатньої ефектив-

ності профілактичних заходів щодо зниження захворюваності на ГРЗ [4].

Нормальна імунна відповідь – результат адекватної функції всіх імунокомпетентних клітин організму, включаючи клітини, які презентують антиген (макрофаги, дендритні клітини), Т-лімфоцити і їх субпопуляції, В-лімфоцити та цитокіни. Кооперація цих клітин визначає відповідь неспецифічного клітинного і гуморального імунітету, забезпечуючи захист організму [5].

Часті ГРЗ спричиняють виснаження імунної системи, зрив компенсаторно-адаптаційних механізмів, що, в свою чергу, призводить до зниження імунорезистентності, формування хронічних запальних процесів в організмі, а також бактерійних ускладнень, зокрема пневмонії [6]. Зміни в імунній системі внаслідок частих ГРЗ можна розглядати як вторинний імунодефіцит (ВІД), наявність якого у часто хворіючих на ГРЗ дітей є підставою для включення в схему комплексного лікування імуномодуючих препаратів [7].

В літературі є небагато робіт, присвячених вивченню показників цитокінового статусу у даній групі дітей. Відомо, що у часто хворіючих на ГРЗ дітей визначається переважання імунної відповіді по шляху Т-хелперів (Тх) 2 типу. При цьому індукована продукція прозапальних цитокінів недостатня для адекватної відповіді, що свідчить про зниження резервних можливостей імунної системи і є результатом тривалого та масивного антигенного навантаження на організм дитини. До імунної відповіді залучаються клітини І класу головного комплексу гістосумісності (ГКГ), легкою частиною молекул яких є β 2-мікроглобулін. Він бере участь в організації контролю імунітету за антигенним гомеостазом організму, що лежить в основі феномену «розпізнавання свого» [8].

Відомо, що порушення мікробіоценозу кишечника також призводять до пригнічення імунологічного захисту, підвищення чутливості до інфекційних захворювань. Під впливом лактобацил, а саме *L. lactis*, у дітей, часто хворіючих на ГРЗ, відмічається підвищення рівня CD4+ лімфоцитів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявлені порушення імунологічної реактивності у таких дітей дозволяють визначити основні напрямки імунореабілітаційних заходів, які передбачають: нормалізацію показників системи фагоцитозу, рівня γ -ІФН; стимуляцію захисних функцій місцевого імунітету організму; корекцію порушень мікробіоценозу кишечника.

Мета роботи: оцінити ефективність запропонованої нами імунопрофілактики ГРЗ у часто хворюючих дітей на основі проведених клініко-лабораторних досліджень.

Пацієнти і методи

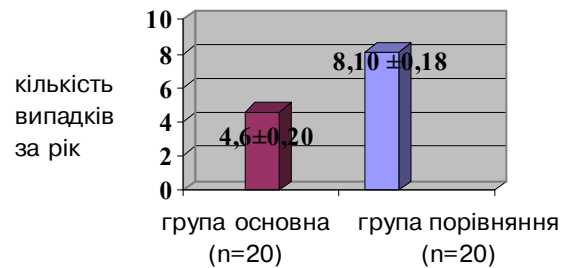
Обстежено 40 дітей, які часто хворіють на ГРЗ (кількість випадків захворювання протягом року 5 разів і більше). Основну групу склали 20 дітей, які часто хворіли на ГРЗ і отримували імунопрофілактику в передсезонний та сезонний період підвищення захворюваності на ГРЗ, тобто за 1 місяць до початку сезону і весь сезон, а в умовах України – з початку вересня до кінця березня наступного року. Схема імунопрофілактики включала: лікопід по 1 таблетці (1 мг) 1 раз на день впродовж 10 днів, повторюючи такий курс через кожні 2 місяці (3 курси); бронхо-мунал по 1 капсулі 1 раз на день тривалістю 10 днів, щомісячно, протягом 3-х місяців та лактомун по 1 саше 1 раз на добу протягом 14 днів через кожні 3 місяці (2 курси). Групу порівняння склали 20 дітей, які не отримували імунопрофілактики ГРЗ. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей такого ж віку.

У всіх обстежених вивчали частоту та тривалість захворювання на ГРЗ, тяжкість перебігу, наявність ускладнень, потребу в призначенні антибіотиків, досліджували вміст ІЛ-2, ІЛ-4 та β 2-МГ. Визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем фірм «Orgenium» (Фінляндія) – ІЛ-2, «Вектор Бест» (Росія) – ІЛ-4 та «Orgentec» (Німеччина) – β 2-МГ в централізованій лабораторії з діагностики ВІЛ-інфекції, токсоплазмозу, венеричних захворювань та вірусних гепатитів обласної клінічної інфекційної лікарні.

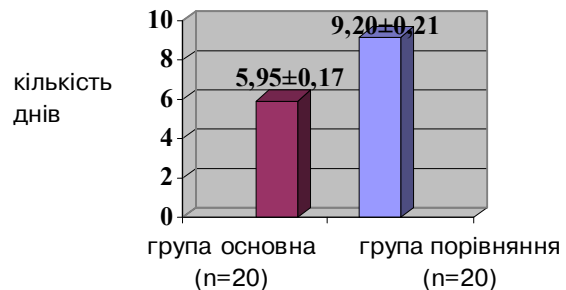
Результати досліджень та їх обговорення

В результаті проведених клінічних досліджень встановлено, що в основній групі дітей частота ГРЗ протягом року (мал. 1) становила $(4,60 \pm 0,20)$ випадків порівняно з групою дітей, які не отримували імунопрофілактику – $(8,10 \pm 0,18)$, тобто знижувалась в 1,7 разу ($p < 0,05$).

У групі порівняння тривалість ГРЗ (мал. 2) становила $(9,20 \pm 0,21)$ дня, тобто була в 1,5 рази більшою, ніж у групі, в якій проводилась імунопрофілактика – $(5,95 \pm 0,17)$ ($p < 0,01$).

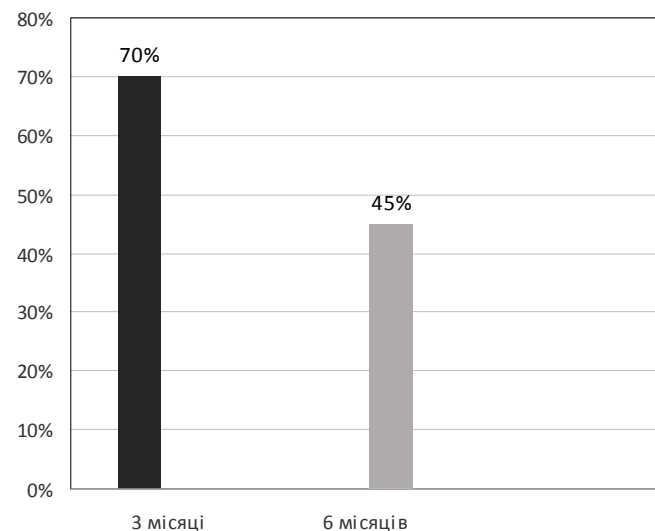


Мал. 1. Частота ГРЗ у дітей.



Мал. 2. Тривалість ГРЗ у дітей.

На фоні імунореабілітаційних заходів (мал. 3) протягом 3 місяців епізоди ГРЗ були зареєстровані у 70 %, а протягом 6-ти місяців – 45 % дітей, тобто менше, ніж у половини дітей даної групи.



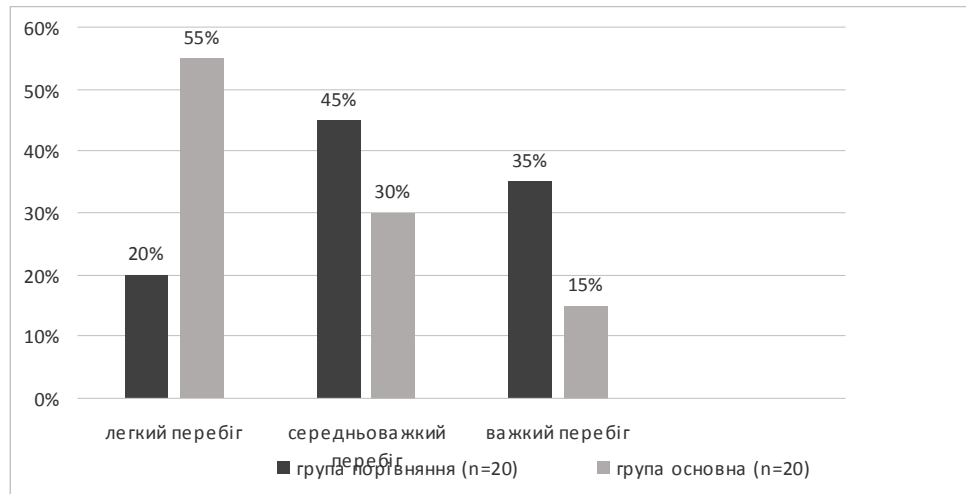
Мал. 3. Захворюваність дітей на ГРЗ, які отримували імунопрофілактику.

Імунопрофілактика сприяла зростанню частоти легких та зменшенню частоти тяжких форм ГРЗ (мал. 4). У більшості дітей основної групи (55 %) спостерігався легкий перебіг ГРЗ, тоді як у групі по-

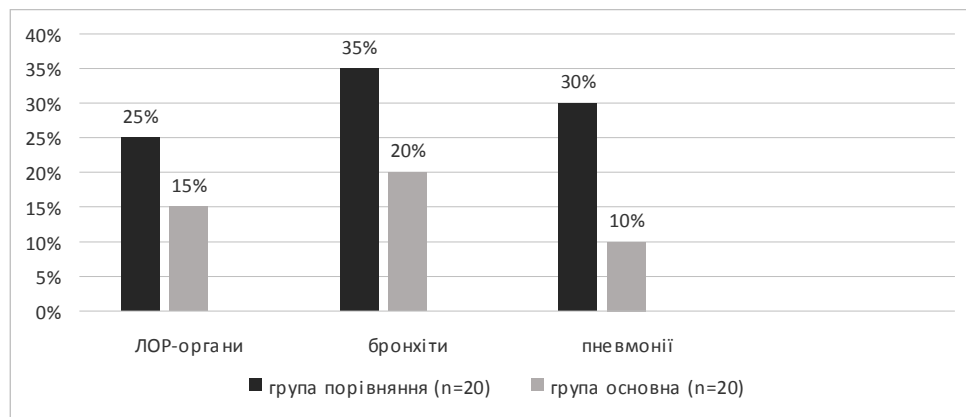
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рівняння – тільки у 20 % дітей; середньотяжкий – відповідно у 30 і 45 % дітей, а тяжкий – у 15 і 35 %

дітей. Подібним чином характеризувалася і частота ускладнень ГРЗ (мал. 5).



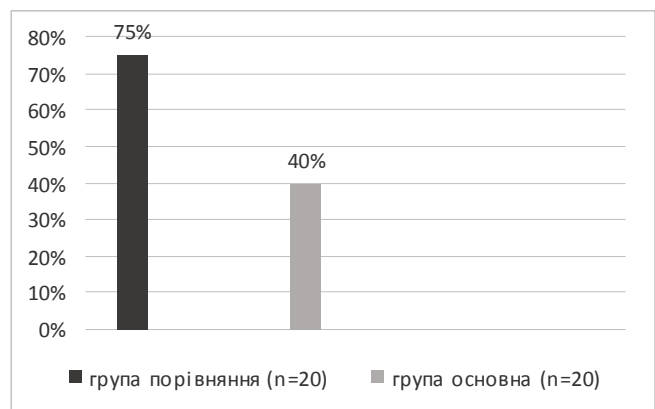
Мал. 4. Тяжкість перебігу ГРЗ у дітей.



Мал. 5. Частота ускладнень ГРЗ у дітей.

Застосування імунопрофілактики у часто хворюючих на ГРЗ дітей забезпечувало зниження потреби в призначенні антибіотиків в 1,8 разу порівняно з групою дітей, яким вона не проводилась (мал. 6).

В результаті проведеної імунопрофілактики у часто хворюючих на ГРЗ дітей через один рік (табл. 1) зменшилась як кількість випадків ГРЗ за рік, так і середня тривалість захворювання – відповідно з $(8,10 \pm 0,18)$ до $(4,60 \pm 0,20)$ випадків і з $(9,40 \pm 0,22)$ до $(5,90 \pm 0,18)$ днів. Також зменшилась частота середньотяжких форм ГРЗ – з 45 до 25 %, тяжких – з 35 до 15 % та ускладнень, зокрема пневмонії, з 30 до 5 %. Дуже важливо, що зменшився відсоток дітей, які належать до групи часто хворюючих на ГРЗ – зі 100 до 30 %, а також 40 % дітей, які після проведеної імунопрофілактики впродовж року не хворіли.



Мал. 6. Потреба в прийомі антибіотиків у дітей, які захворіли на ГРЗ.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Результати імунопрофілактики ГРЗ у дітей, які часто хворіють, через рік після її проведення ($M \pm m$)

Показники	До імунопрофілактики	Через 1 рік після імунопрофілактики	p
Частота ГРЗ у дитини за 1 рік, кількість випадків	8,10±0,18	4,60±0,20	<0,05
Середня тривалість захворювання, дні	9,40±0,22	5,90±0,18	<0,01
Кількість дітей, які за рік не захворіли на ГРЗ, %	-	40	<0,01
Кількість дітей, які належать до групи часто хворіючих на ГРЗ, %	100,0	25	<0,01
Частота середньотяжких форм ГРЗ, %	45	25	<0,01
Частота тяжких форм ГРЗ, %	35	10	<0,01
Частота ускладнень, зокрема пневмонії, %	30	5	<0,01

Примітка: $p < 0,05-0,001$ – розходження вірогідне стосовно показника в пацієнтів основної групи до і після імунопрофілактики.

Вивчення імунного статусу (табл. 2) у досліджуваних груп дітей виявило такі особливості. При дослідженні цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-4) в основній групі дітей до проведення імунореабілітації встановлено зниження рівня ІЛ-2 – (203,20±38,21) пг/мл; $p < 0,001$) на фоні підвищеного рівня ІЛ-4 – (10,17±0,41) пг/мл ($p < 0,001$) порівняно з аналогічними показниками у здорових дітей (відповідно 512,15±67,26 та 3,11±0,29 пг/мл). Після імунореабілітації в основній групі дітей відмічали підвищення рівня ІЛ-2 (469,85±78,44 пг/мл) та зниження рівня ІЛ-4 (3,33±0,22 пг/мл) на відміну від дітей, які не проходили імунореабілітації

(291,70±75,33 ($p < 0,05$) та 7,21±0,69 пг/мл ($p < 0,002$)). При дослідженні в2-МГ встановлено, що його концентрація в дітей основної групи до імунореабілітації була значно зниженою порівняно з показниками у здорових дітей (відповідно 3,30±0,40 проти 7,59±0,73 мкг/мл; $p < 0,001$). Після проведеної імунопрофілактики рівень β2-МГ підвищився до нормальних величин (відповідно 7,53±0,54 проти 7,59±0,73 мкг/мл, $p > 0,05$), на відміну від групи порівняння, в якій нормалізації його вмісту не спостерігалось (відповідно 5,33±0,76 проти 7,59±0,73 мкг/мл; $p < 0,05$).

Таблиця 2

Динаміка вмісту ІЛ-2, ІЛ-4, β2-МГ у сироватці крові дітей, які часто хворіють на ГРЗ до та після імунопрофілактики ($M \pm m$)

Показник	Здорові діти (n=20)	Група порівняння (n=20)		Основна група (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЛ-4, пг/мл	3,11±0,29	10,17±0,41*	7,21±0,69*	10,15±0,30*	3,33±0,22**,**
ІЛ-2, пг/мл	512,15±67,26	205,20±40,21*	291,70±75,33*	203,20±38,21*	469,85±78,44**,**
β2-МГ, мкг/мл	7,59±0,73	3,30±0,40*	5,33±0,76*	3,32±0,42*	7,53±0,54**,**

Примітки: * – вірогідне розходження стосовно показника в контрольній групі ($p < 0,05-0,001$); ** – щодо пацієнтів основної групи і групи порівняння ($p < 0,05-0,001$); *** – щодо пацієнтів основної групи до і після лікування ($p < 0,05-0,001$).

Висновки

1. Імунореабілітація часто хворіючих на ГРЗ дітей шляхом одночасного поєднання імуномодуючих препаратів з різним механізмом впливу на провідні ланки неспецифічного імунітету та пробіотика є ефективним способом профілактики ГРЗ, зменшення частоти середньотяжких і тяжких форм захворювання,

а також бактерійних ускладнень з боку ЛОР-органів (тонзиліт, синусит, отит), органів дихання, в тому числі пневмонії, та потреби в антибіотиках.

2. У часто хворіючих на ГРЗ дітей відмічається зниження рівня β2-МГ, дисбаланс про- та протизапальних цитокінів – зниження рівня ІЛ-2 на фоні підвищеного рівня ІЛ-4, що свідчить про переключення

імунної клітинної ланки на гуморальну і є доказом імуносупресії. Після проведення імунопрофілактики у цих дітей спостерігалась позитивна динаміка показників цитокінового статусу (підвищення рівня ІЛ-2 на фоні зниження – ІЛ-4), підвищення вмісту β 2-МГ.

Література

1. Ивардава М.И. Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей / М.И. Ивардава // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Том 10, № 3. – С. 103-107.
2. Внебольничные пневмонии у детей: диагностика и лечение / Н.В. Короид, А.Л. Заплатников, Г.А. Мингалимова, Н.С. Глухарева // Рус. мед. журн. – 2011. – № 22. – С. 22-27.
3. Островський М.М. Фактори ризику розвитку та клініко-діагностичні особливості затяжного перебігу пневмоній / М.М. Островський // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 3. – С. 69-71.
4. Бережний В.В. Імунокорекція в педіатрії / В.В. Бережний // Нова медицина. – 2005. – № 5. – С. 54-59.
5. Банадига Н.В. Стан клітинного та гуморального імунітету у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією / Н.В. Банадига, Т.В. Томашівська // Современная педиатрия. – 2008. – № 2 (19). – С. 36-38.
6. Самсыгина Г.А. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе / А.Г. Самсыгина, Г.С. Коваль // Педиатрия. – 2010. – Том 89, № 2. – С. 137-144.
7. Алешина Р.М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клинико-лабораторная характеристика / Р.М. Алешина // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 2 (07). – С. 17-20.
8. Маврутенков В.В. Діагностичне значення визначення β 2-мікроглобуліну в сироватці крові у хворих із гострими захворюваннями верхніх дихальних шляхів / В.В. Маврутенков // Медичні перспективи. – 2005. – Том X, № 3. – С.66-68.

THE EFFICIENCY OF IMMUNOPROPHYLAXIS ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN SICKLY CHILDREN

H.B. Mateyko, I.I. Pyliuk

SUMMARY. *The clinical and laboratory parameters in children with high incidence of acute respiratory infections (ARI) in age 3-8 years. We determined the frequency and duration of disease in acute respiratory disease, severity, presence of complications, need for antibiotics, levels of interleukin-2 (IL-2), IL-4 and beta-2-microglobulin (β 2-MG). Installed pronounced imbalance of the immune status indicators: reduction of IL-2 against the background of IL-4, indicating a shift of the immune response in humoral immunity. Noted a decrease in β 2-MG as a marker of immunosuppression in these children. Conducting immunization ARI by the combination of immunomodulatory drugs with different mechanisms of action at the top level of non-specific immunity in combination with probiotics, namely bronchomunalu, Likopid and laktomunu, reduces the frequency of acute respiratory diseases, their severity and duration, the need for antibiotics, bacterial complications of the part of the upper respiratory tract (tonsillitis, sinusitis, otitis media), the respiratory system, including pneumonia and positive dynamics of cytokine status indicators (increased levels of IL-2 on the background of the IL-4), the increase of the content of β 2-MG.*

Key words: children sickly ARI, immunoprophylaxis.

Отримано 23.05.2014 р.

О.Р. Боярчук

ВПЛИВ ВІРУСІВ РОДИНИ HERPESVIRIDAE НА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

У 78 дітей з гострою ревматичною лихоманкою та хронічною ревматичною хворобою серця вивчали кореляційні залежності концентрації антитіл вірусів родини *Herpesviridae* (цитомегаловірусу, вірусу герпесу I-II типу та вірусу Епштейна-Барр) та імунологічних показників. Встановлено, що віруси родини *Herpesviridae* призводять до дисбалансу Т-хелперів 1-го та 2-го типів, що може впливати на перебіг основного захворювання та зумовлювати хронізацію патологічного процесу.

Ключові слова: віруси родини *Herpesviridae*, гостра ревматична лихоманка, хронічна ревматична хвороба серця, діти.

Численні повідомлення останніх років вказують на вплив внутрішньоклітинних збудників родини *Herpesviridae* на імунну систему людини [1, 2], який призводить до її дисбалансу. Персистенція вірусів в організмі людини потребує напруження регулюючих систем, зумовлюючи їх підвищену функціональну активність [3].

На сьогодні відомо більше 80 представників даної родини, 8 з них є патогенними для людини. Серед останніх найбільше значення мають цитомегаловірус (ЦМВ), вірус герпесу I-II типу та вірус Епштейна-Барр (ВЕБ).

У патогенезі гострої ревматичної лихоманки (ГРЛ), її трансформації в хронічну ревматичну хворобу серця (ХРХС) велике значення надають імунологічним механізмам [4]. Очевидно, що чинники, які змінюють імунологічну резистентність організму, можуть впливати на розвиток хвороби.

Персистенції вірусів надають важливе значення у розвитку ряду автоімунних захворювань [3]. Поодинокі повідомлення останніх років [5, 6] щодо їх ролі у розвитку ГРЛ, ХРХС суперечливі, що потребує подальшого вивчення механізмів їх впливу на патогенетичні ланки захворювання, формування хронічного процесу.

Метою роботи було виявити вплив вірусів родини *Herpesviridae* на імунологічні показники у хворих з ГРЛ та ХРХС.

Матеріали і методи

У роботі представлені результати клінічного спостереження і методів лабораторно-інструментальних та спеціальних досліджень, що проводились на базі Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні, комунальної установи Тернопільської обласної ради «Тернопільська обласна комунальна дитяча клінічна лікарня» у період з 2008 по 2013 роки.

Обстежено 78 дітей віком від 4 до 17 років: у 16 з них було встановлено ГРЛ, у 62 – ХРХС. Діагностику ГРЛ проводили за критеріями Киселя-Джонса (в модифікації Асоціації ревматологів України, 2004), ХРХС – за наявності вади серця чи післязапального краевого фіброзу стулок клапанів серця, що сформувались після перенесеної ГРЛ [7, 8].

Імунологічне дослідження включало визначення кластерів диференціювання CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 лімфоцитів та IgA, IgM, IgG, IgE, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α), інтерлейкінів (ІЛ) 4, 8, 10, інтерферону-гамма (ІФН-γ) у сироватці крові. Клітинну ланку імунітету визначали за субпопуляціями Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16+, використовуючи еритроцитарні діагностикуми.

Імуноглобуліни класів IgA, IgM, IgG, IgE виявляли за принципом двосайтового імуноферментного аналізу (ІФА). Концентрацію ЦІК визначали методом преципітації 3,5 % розчином поліетиленгліколю з наступним фотометричним визначенням оптичної густини.

Рівні ФНП-α, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ІФН-γ виявляли методом твердофазного ІФА з використанням калібрувальних кривих.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

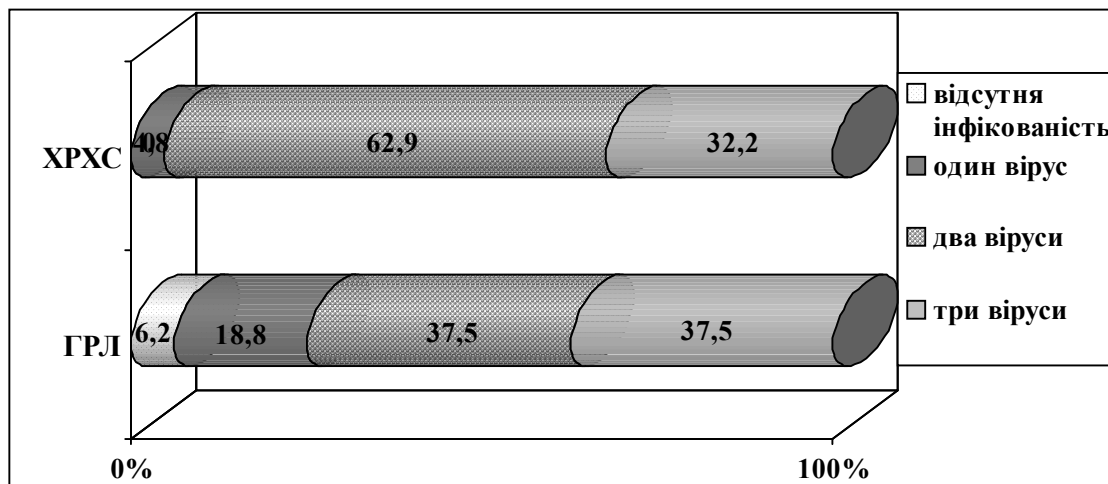
Проводилось кількісне визначення в сироватці крові методом ІФА типу ELISA IgG та IgM антитіл до цитомегаловірусу; IgG та IgM антитіл до вірусів герпесу I-II типів; IgG та IgM антитіл до капсидного (VCA) антигену вірусу Епштейна-Барр та IgG антитіл до ядерного антигену (EBNA) вірусу Епштейна-Барр. Концентрацію IgG антитіл від 0 до 6 УО/мл вважали від'ємним результатом, від 6 до 10 УО/мл – «сірою зоною» та більше 10 УО/мл – позитивним результатом. Концентрацію IgM антитіл від 0 до 10 УО/мл вважали від'ємним результатом, від 10 до 15 УО/мл – «сірою зоною» та більше 15 УО/мл – позитивним результатом.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали загальноприйнятими методами параметричної і непараметричної статистики з використанням пакету прикладних статистичних програм Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0. При нормальному розподілі вибірки розраховували середню величину $\bar{M}$ і середню помилку m , отримані дані опрацьовували методами варі-

аційної статистики. Для порівняння середніх величин застосовували критерій Стюдента (t). За достовірність результатів приймали відмінність при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз здійснювали з обчисленням коефіцієнту рангової кореляції Спірмена (r).

Результати досліджень та їх обговорення

У дітей з ГРЛ антитіла IgG до вірусів родини *Herpesviridae* виявлені у $(93,8 \pm 4,8) \%$ (15 осіб). Не виявлені антитіла до даної групи вірусів лише в одного хлопчика 10 років. У $(18,8 \pm 9,8) \%$ хворих (3 чол.) визначалися IgG-антитіла до одного збудника, у $(37,5 \pm 12,1) \%$ (6 дітей) – до двох збудників та у $(37,5 \pm 11,1) \%$ підлітків (6) виявлялося носійство усіх трьох вірусів даної родини (мал. 1). У дітей з ГРЛ встановлено прямий середній кореляційний зв'язок між віком дитини та кількістю збудників, якими інфікована дитина ($r = 0,51$, $p < 0,05$).



Мал. 1. Частота (%) інфікованості вірусами родини *Herpesviridae* в обстежених дітей.

Інфікованість персистуючими внутрішньоклітинними збудниками родини герпес виявлено у всіх дітей з ХРХС, причому у $(32,2 \pm 5,9) \%$ з них (20 пацієнтів) мала місце наявність IgG-антитіл до всіх трьох вірусів, у $(62,9 \pm 6,1) \%$ (39) – до двох збудників та у $(4,8 \pm 2,7) \%$ (3) – до одного вірусу.

Враховуючи, що у більшості дітей виявлені асоціації кількох збудників, що утруднює встановлення окремих закономірностей, ми вивчили кореляційні залежності концентрації антитіл вірусів родини *Herpesviridae* та імунологічних показників у дітей з ГРЛ і ХРХС.

Кореляційна модель концентрації антитіл до вірусів родини *Herpesviridae* та імунологічних показ-

ників у дітей з ГРЛ представлена у таблиці 1. З наведених показників видно, що вплив різних вірусів на основні імунологічні показники не був односпрямованим. У дітей з ГРЛ реактивація ЦМВ та вірусу герпесу I-II типу спостерігалася лише в поодиноких випадках, що і зумовило здебільшого аналогічні закономірності між концентраціями імуноглобулінів М та G з боку даних збудників.

Високі показники концентрації антитіл класу G до ЦМВ поєднувалися з високими показниками клітинної ланки імунітету ($CD3^+$, $CD16^+$, $CD4^+$) та з окремими показниками гуморального імунітету, зокрема IgA. Антитіла класу М до ЦМВ прямо корелювали і з IgG, тоді як підвищення концентрацій Ig до ЦМВ зво-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ротно корелювало з В-клітинами (CD22+). Спостерігалось зниження вмісту окремих прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-8) при підвищенні концентрації антитіл до ЦМВ у дітей з ГРЛ, особливо при зростанні ІgM, де зв'язок був достовірним, що може свідчити про спотворення механізмів формування імунологічної відповіді у дітей з ГРЛ, інфікованих ЦМВ. Відповідно у таких пацієнтів спостерігалися нижчі

показники активності запального процесу, про що свідчить негативний зв'язок концентрації антитіл до ЦМВ та показника ШОЕ. Виявлено дисбаланс проти-запальних цитокінів: зростання ІЛ-10, особливо при хронічній інфекції, та зниження ІЛ-4. Зв'язок між концентрацією антитіл до ЦМВ та ІФН- γ був зворотним, проте незначним.

Таблиця 1

Кореляційна модель концентрації антитіл до вірусів родини *Herpesviridae* та імунологічних показників у дітей з ГРЛ

Показник	Цитомегаловірус		Вірус герпесу I-II		Вірус Епштейна-Барр	
	IgM	IgG	IgM	IgG	VCA IgM	EBNA Ig G
CD3+	0,51*	0,56*	0,14	0,25	-0,55*	-0,32
CD22+	-0,64*	-0,39	0,54*	0,15	0,61*	0,62*
CD16+	0,39	0,40*	0,11	0,36	-0,14	-0,69*
CD4+	0,65*	0,71*	0,39	0,29	-0,54*	-0,27
CD8+	0,10	0,16	0,12	0,31	-0,45*	-0,29
Ig A	0,52*	0,51*	-0,77*	-0,85*	-0,62*	0,40*
Ig M	0,22	0,29	-0,81*	-0,66*	0,18	0,44*
Ig G	0,40*	0,15	0,53*	0,40*	0,80*	0,24
Ig E	0,09	0,04	0,40*	0,03	0,68*	0,56*
ФНП- α	-0,44*	-0,38	0,95*	0,81*	0,90*	-0,20
ІЛ-4	-0,75*	-0,72*	0,29	0,44*	0,13	-0,20
ІЛ-8	-0,42*	-0,19	0,65*	0,57*	0,45*	0,20
ІЛ-10	0,39	0,43*	-0,40*	-0,72*	-0,21	0,51*
ІФН- γ	-0,16	-0,12	-0,37	-0,80*	-0,04	0,68*
ЦІК	0,07	0,84*	0,27	0,18	0,15	0,53*
ШОЕ	-0,64*	-0,80*	0,31	0,41*	0,51*	-0,35

Примітка. * – кореляційний зв'язок достовірний ($p < 0,05$).

Вірус герпесу I-II типу у дітей з ГРЛ тісніше корелював зі значеннями гуморальної ланки імунітету та показниками цитокінового профілю. Спостерігався дисбаланс як гуморальної відповіді, так і продукції про- і протизапальних цитокінів. Вірус герпесу мав зворотний зв'язок з концентрацією імуноглобулінів класів А та М та прямий з продукцією ІgG. Між концентрацією антитіл класу М до вірусу герпесу I-II та В-клітинами і ІgЕ встановлено вірогідний позитивний зв'язок, проте в даному випадку мав вплив ВЕБ, так як у дитини з позитивними антитілами класу М до вірусу герпесу I-II типу спостерігалось й первинне інфікування ВЕБ, що могло зумовити такі зміни, які не стосуються концентрації антитіл класу G. Показники концентрації антитіл до вірусу герпесу I-II типу прямо корелювали з прозапальними цитокінами. Найсильніший зв'язок спостерігався з ФНП- α , середньої сили – з ІЛ-8. Активність запальної відповіді відобразилась і у позитивному зв'язку з ШОЕ. Спостерігалась також пряма залежність між концентрацією антитіл класів М та G до герпесвірусу I-II типу та рівнем

церулоплазміну (відповідно $r=0,86$ та $r=0,67$), що свідчить про активацію запального процесу. Інфікованість вірусом герпесу I-II типу призводила до зростання продукції протизапального цитокіну ІЛ-4, тоді як вміст іншого протизапального цитокіну ІЛ-10 при збільшенні концентрації протигерпетичних антитіл зменшувався. У дітей з ГРЛ, інфікованих вірусом герпесу I-II типу, спостерігався негативний зв'язок між концентрацією антитіл класу G та вмістом ІФН- γ , що може свідчити про його пригнічуючий вплив на протівірусний імунітет.

Встановлено зворотний зв'язок між концентрацією антитіл до ВЕБ та показниками клітинної ланки імунітету, зокрема, CD3+, CD4+, CD8+, особливо при високих концентраціях імуноглобуліну М до ВЕБ, що може свідчити про реактивацію ВЕБ-інфекції у дітей із пригніченням клітинної ланки імунітету. Антитіла класу G до ВЕБ зворотно корелювали з NK-клітинами ($r=-0,69$) та позитивно – з В-клітинами ($r=0,62$). Прямі кореляційні зв'язки встановлено між концентрацією антитіл класів М та G ВЕБ та продукцією іму-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ноглобулінів М, G та E. Цитокиновий дисбаланс між концентрацією М- та G-антитіл до ВЕБ та окремими цитокінами, зокрема ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-10, очевидно, зумовлений тим, що в одній з 2 дітей, у яких відмічались високі титри М-антитіл до ВЕБ, мало місце на шарування гострої стрептококової інфекції та інфікування ВЕБ, що і зумовило таку імунологічну картину.

Отже, у дітей з ГРЛ активація продукції В-клітин найтісніше корелювала з антитілами до ВЕБ та вірусу герпесу І-II. Пригнічення вироблення NK-клітин, CD3+, CD4+ та CD8+ також супроводжувало реактивацію ВЕБ. Вироблення IgG корелювало з інфікованістю вірусом герпесу І-II та реактивацією усіх

встановлених вірусів, тоді як вироблення IgA активувалося під впливом інфікування ВЕБ та цитомегаловіруса. Концентрація IgE найтісніше корелювала з антитілами до ВЕБ.

Загалом, у дітей з ГРЛ можна відмітити дисбаланс продукції цитокинів Т-хелперами 1-го та 2-го типів з переважанням Th₁ при інфікуванні вірусом герпесу І-II та Th₂ при інфікуванні ЦМВ та ВЕБ у дітей з ГРЛ, що може впливати на подальший перебіг захворювання.

Кореляційна модель концентрації антитіл до вірусів родини *Herpesviridae* та імунологічних показників у дітей з ХРХС представлена в таблиці 2.

Таблиця 2

Кореляційна модель концентрації антитіл до вірусів родини *Herpesviridae* та імунологічних показників у дітей з ХРХС

Показник	Цитомегаловірус		Вірус герпесу І-II		Вірус Епштейна-Барр	
	IgM	IgG	IgM	IgG	VCA IgM	EBNA IgG
CD3+	0,28*	0,21	-0,70*	-0,66*	-0,04	0,03
CD22+	-0,13	-0,07	0,38*	0,43*	0,31*	0,13
CD16+	0,16	-0,21	-0,81*	-0,76*	-0,32*	-0,16
CD4+	0,19	0,21	-0,64*	-0,58*	-0,06	-0,04
CD8+	0,39*	0,21	-0,47*	-0,43*	0,27*	0,30*
Ig A	0,31*	-0,08	-0,01	-0,02	0,16	0,29
Ig M	-0,29*	-0,22	0,66*	-0,54*	0,26*	0,03
Ig G	0,40*	0,15	-0,51*	-0,54*	0,28*	0,23
Ig E	0,80*	0,75*	-0,31*	-0,37*	0,31*	0,51*
ФНП- α	-0,43*	-0,40*	0,34*	0,26*	-0,62*	-0,47*
ІЛ-4	0,24	0,20	0,17	0,09	0,47*	0,49*
ІЛ-8	-0,30*	-0,09	0,44*	0,21	-0,22	-0,12
ІЛ-10	0,81*	0,59*	-0,40*	-0,47*	0,25*	0,49*
ІФН- γ	-0,58*	-0,58*	-0,45*	-0,44*	-0,66*	-0,60*

Примітка. * – кореляційний зв'язок достовірний ($p < 0,05$).

У дітей з ХРХС виявлено посилення дисбалансу гуморальної ланки імунітету та цитокинових реакцій. Концентрація М-антитіл ЦМВ у дітей з ХРХС прямо корелювала з CD8+, Ig M, G та E, що свідчить про стимуляцію супресивних властивостей Т-клітин та активацію антитілоутворення. Концентрації М- та G-антитіл ЦМВ зворотно корелювали з прозапальними цитокінами ФНП- α , ІФН- γ та мали прямий вплив на концентрацію ІЛ-10.

Найсильніші негативні зв'язки відмічено між показниками клітинної ланки імунітету та концентрацією антитіл до вірусу герпесу І-II типу, зокрема CD3+, CD16+, середньо зворотно корелювали антитіла до даного вірусу з CD4+ та CD8+. При прямих середніх зв'язках з В-клітинами, позитивний кореляційний зв'язок концентрації антитіл класу М до вірусу герпесу І-II встановлено лише з IgM, що свідчить про глибину дисбалансу гуморальної ланки. Позитивні

кореляційні зв'язки середньої сили встановлено з антитілами класу М та прозапальними цитокінами ФНП- α та ІЛ-8, негативні зв'язки обох класів антитіл з ІЛ-10 та ІФН- γ .

Антитіла класу М до ВЕБ прямо корелювали з CD22+. Встановлено пряму залежність обох класів антитіл до ВЕБ з IgE та Т-супресорами (CD8+) у дітей з ХРХС та негативний зв'язок з Т-кілерами (CD16+). Прозапальні цитокіни ФНП- α та ІФН- γ корелювали зворотно, а протизапальні ІЛ-4 та ІЛ-10 – прямо з антитілами до вірусу ВЕБ, що може свідчити про пригнічення Th₁ лімфоцитарних реакцій з перевагою Th₂ субпопуляції, що призводить до хронізації процесу та зумовлює імунодефіцитний стан.

У дітей з ХРХС проводили порівняння імунологічних показників залежно від інфікування асоціаціями вірусів, що зустрічалися найчастіше (табл. 3). Встановлено вірогідно вищі показники CD22+ у дітей,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

інфікованих асоціаціями двох вірусів – цитомегаловірусом та ВЕБ і вірусом герпесу І-II типу та ВЕБ у порівнянні з дітьми, інфікованими трьома вірусами.

У дітей, інфікованих вірусом герпесу І-II типу та ВЕБ, виявлено вірогідне зростання ФНП-α та знижен-

ня ІЛ-10, тоді як при інфікуванні асоціацією трьох збудників встановлено вірогідно вищі показники ІЛ-10 порівняно з дітьми, інфікованими вірусом герпесу І-II та ВЕБ. Найнижчі показники ІФН-γ мали місце у дітей, інфікованих цитомегаловірусом і ВЕБ.

Таблиця 3

Порівняння імунологічних показників у дітей з ХРХС залежно від інфікованості асоціаціями вірусів, що зустрічаються найчастіше (M±m)

Показник	ЦМВ+ВЕБ	ВГ І-II+ВЕБ	ЦМВ+ВГ І-II+ВЕБ
	n=18	n=17	n=20
CD3+, %	47,78±1,85	46,29±1,36	48,50±1,77
CD22+, %	16,67±1,08	17,86±0,98	13,90±0,74***
CD16+, %	13,78±0,33	13,14±0,16	13,10±0,46
CD4+, %	32,67±0,92	31,43±0,66	33,40±1,08
CD8+, %	15,44±0,80	13,86±0,77	15,00±0,64
CD4+/CD8+	2,17±0,06	2,33±0,08	2,25±0,04
Ig A, г/л	1,90±0,10	2,14±0,08	2,04±0,07
Ig M, г/л	1,46±0,05	1,42±0,06	1,37±0,03
Ig G, г/л	14,14±0,70	14,11±0,73	13,22±0,59
Ig E, 10 ³ Од/л	416,76±94,05	249,04±24,85	266,48±64,21
ЦІК, ум.од.	203,88±26,50	189,00±14,16	174,50±26,67
ФНП-α, нг/л	105,64±14,36	139,86±7,48*	122,23±11,22
ІЛ-4, нг/л	104,52±5,79	102,83±4,13	98,52±7,97
ІЛ-8, нг/л	40,37±1,63	39,59±1,20	44,01±1,65
ІЛ-10, нг/л	121,10±21,51	56,39±6,47*	84,41±8,77^
ІФН-γ, нг/л	3,63±0,86	7,39±0,81**	11,11±1,81**

Примітки: ЦМВ – цитомегаловірус; ВГ І-II – вірус герпесу І-II типів; * – p<0,05 відносно групи дітей, інфікованих ЦМВ та ВЕБ; ** – p<0,01 відносно групи дітей, інфікованих ЦМВ та ВЕБ; ^ – p<0,05 відносно групи дітей, інфікованих ВГ І-II та ВЕБ; ^^ – p<0,01 відносно групи дітей, інфікованих ВГ І-II та ВЕБ.

Таким чином, зміни імунологічних показників у дітей з ХРХС при інфікуванні різними асоціаціями збудників частіше пов'язані з дисбалансом Т-хелперів 1-го та 2-го типів, що може впливати на перебіг основного захворювання.

Висновки

1. У 75,0 % дітей з ГРЛ та у 95,1 % дітей з ХРХС виявлено інфікованість асоціаціями 2 або 3 вірусів родини *Herpesviridae*.

2. Кореляційна модель концентрації антитіл до досліджуваних вірусів у дітей з ГРЛ відображає дисбаланс продукції цитокінів Т-хелперами 1-го та 2-го типів при інфікуванні різними збудниками: при інфікуванні вірусом герпесу І-II типу з переважанням активності Th₁ типу, а при інфікуванні цитомегаловірусом та ВЕБ – Th₂.

3. У дітей з ХРХС посилюється дисбаланс гуморальної ланки імунітету та цитокінових реакцій, із зміщенням активності в бік субпопуляції Th₂, що може відігравати роль у хронізації процесу та поглибленні патологічних реакцій.

Література

1. Богадельников И.В. Герпесвирусные инфекции в организме – недостаток или утонченное совершенство? / И.В. Богадельников, Ю.В. Вяльцева, Л.В. Березина // Современная педиатрия. – 2006. – № 2 (11). – С. 96-98.
2. Покровська Т.В. Динаміка цитокінового профілю у підлітків, хворих на гостру і хронічну Епштейна–Барр вірусну інфекцію / Т.В. Покровська // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 4. – С. 30-35.
3. Юлиш Е.И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций / Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2010. – № 6. – С. 97-103.
4. Genes, autoimmunity and pathogenesis of rheumatic heart disease / L. Guilherme, K.F. Kohler, E. Postol, J. Kalil // Ann. Pediatr. Cardiol. – 2011. – N 4. – P. 13-21.
5. Herpes simplex virus type 1 infection in rheumatic valvular disease / [Y. Li, Z. Pan, Y. Ji et al.] // Heart. – 2005. – N 91. – P. 87-88.
6. The role of viral agents in aetiopathogenesis of acute rheumatic fever / [R. Olgunturk, I. Okur, M.Y. Cirak et al.] // Clin. Rheumatol. – 2011. – N 30. – P. 15-20.
7. Коваленко В.М. Ревматизм / В.М. Коваленко, А.П. Дорогой, О.П. Борткевич // Укр. мед. газета. – 2006. – № 7-8. – С. 8-9.

8. WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 29 October – 1 November 2001: WHO technical report series. – 2004. – N 923. – 122 p.

INFLUENCE OF HERPESVIRIDAE FAMILY VIRUSES ON IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN CHILDREN WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER AND CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE

O.R. Boyarchuk

SUMMARY. In 78 children with acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease was studied

correlation of antibody concentration of viruses of the Herpesviridae family (cytomegalovirus, herpes simplex virus type I and II, and Epstein-Barr virus) and immunological parameters. The influence of Herpesviridae viruses on the immunological parameters has been investigated. This has led to the disbalance Th_1/Th_2 -cytokins and can play a role in the pathogenesis of acute rheumatic fever and forming of rheumatic heart lesions.

Key words: Herpesviridae viruses, acute rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease, children.

Отримано 18.09.2014 р.

© Станіславчук Л.М., 2014
УДК 616.22-002-053.2:616.23

Л.М. Станіславчук

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТЕНОЗУЮЧОГО ЛАРИНГОТРАХЕЇТУ У ДІТЕЙ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Вивчено сезонні та етіологічні особливості стенозуючого ларинготрахеїту (СЛТ) та рецидивного стенозуючого ларинготрахеїту (РСЛТ) у дітей. Встановлено, що частота випадків СЛТ влітку була меншою, ніж в інші сезони. Не зареєстровано суттєвих відмінностей в частоті випадків РСЛТ навесні і влітку. Частота дебюту РСЛТ влітку була більшою, ніж СЛТ. В етіологічній структурі як СЛТ, так і РСЛТ домінували віруси парагрипу. Частка інших вірусів була суттєво меншою. У хворих з РСЛТ віруси грипу А виявляли частіше, ніж при СЛТ. В циркуляції вірусів парагрипу спостерігались «піки» восени та навесні, в циркуляції аденовірусів – навесні. Відмінностей між циркуляцією респіраторно-синцитіальних вірусів у різні сезони не було. Віруси грипу А виявляли в поодиноких випадках і лише в лютому та березні.

Ключові слова: стенозуючий ларинготрахеїт, рецидивний стенозуючий ларинготрахеїт, діти, етіологія, сезонність.

Стенозуючий ларинготрахеїт – один з найпоширеніших синдромів у педіатрії і основна причина об-

струкції верхніх дихальних шляхів у дітей [1-3]. У 80 % випадків СЛТ етіологічними чинниками є віруси. Більше ніж дві третини всіх випадків ларинготрахеїту зумовлені вірусами парагрипу [4-6]. Збудниками СЛТ можуть бути також респіраторно-синцитіальні віруси, аденовіруси, віруси грипу, риновіруси, ентеровіруси, коронавіруси, бокавіруси, метапневмовіруси і, рідко, віруси кору і простого герпесу [6-11]. В окремих публікаціях вказується на роль бактерій (гемофільна паличка, стрептококи, стафілококи), внутрішньоклітинних збудників (хламідії, мікоплазми), асоціації патогенів у генезі СЛТ. СЛТ, спричинений коринібактеріями дифтерії, зустрічається рідко завдяки проведенню профілактичних щеплень [3, 7].

Загальноприйнятої класифікації СЛТ немає [12-14]. Залежно від кількості епізодів захворювання деякі автори пропонують виділяти як окрему форму рецидивний стенозуючий ларинготрахеїт (РСЛТ) [15, 16]. За даними одних дослідників, немає відмінностей щодо етіології та клінічної симптоматики між СЛТ і РСЛТ [16, 17]. На думку інших, РСЛТ – це самостійне, поліфакторіальне захворювання, в патогенезі якого

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мають значення хронічне алергічне запалення з гіпергією дихальних шляхів, імунологічні порушення, генетична схильність та персистенція деяких збудників (вірусів грипу, парагрипу, аденовірусів, респіраторно-синцитіальних вірусів, хламідій) [18-20]. Є повідомлення щодо сезонних відмінностей між РСЛТ і СЛТ. Так, РСЛТ частіше виникає восени та взимку і трапляється в дні зі значним зниженням максимальної чи мінімальної температури повітря. СЛТ частіше виникає восени і не має зв'язку з температурою повітря [21, 22]. Результати деяких досліджень є суперечливими, що можна пояснити залежністю від епідемічної ситуації, клімату, сезону та інших чинників.

У зв'язку з цим нами зроблена спроба вивчити етіологічну структуру та сезонні особливості СЛТ та РСЛТ у дітей м. Вінниці.

Матеріали і методи

Проведено аналіз випадків СЛТ (1-3 епізоди захворювання) і РСЛТ (4 і більше епізодів захворювання) в когорті дітей 1995-1999 років народження за період 1995-2008 рр. у м. Вінниці за даними станції швидкої медичної допомоги та обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні. Вибір мінімальної вікової межі базувався на результатах розвідувального статистичного аналізу, який засвідчив, що 95,0 % кумулятивний відсоток випадків СЛТ у дітей як в цілому, так і окремо серед хлопчиків і дівчаток припадає на вік 107 місяців. Це дало підстави застосувати в якості мінімальної вікової межі вік 9 років (108 міс.). У групах порівняння аналізували частоту випадків і дебют захворювання залежно від сезону.

Вивчали спектр респіраторних вірусів (грипу, парагрипу, аденовірусів, респіраторно-синцитіальних), виявлених за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) в мазках із слизової носа у дітей зі СЛТ і РСЛТ, які перебували на лікуванні в обласній клінічній дитячій інфекційній лікарні з 2002 по 2008 рр. ІФА проводився в вірусологічній лабораторії Вінницької обласної санітарно-епідеміологічної станції.

Статистичний аналіз даних дослідження виконано із застосуванням пакету прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). При порівнянні категоризованих величин у таблицях співпраженості використано метод χ^2 Пірсона, а у чотирипільних таблицях співпраженості – також точний критерій Фішера. Для покращення апроксимації статистики χ^2 та усунення випадкових впливів з урахуванням малої кількості спостережень в окремих групах при міжгруповому статистичному аналізі застосовувалася поправка Йетса. При порівнянні кількісних величин статистичному аналізу передував аналіз характеру розподілу ознак за допомогою методів Шапіро-Уїлка, Колмогорова-Смирнова, Ліллієфорса. З

урахуванням результатів цього аналізу для порівняння був використаний непараметричний тест Манна-Уїтні.

Результати досліджень та їх обговорення

Упродовж 1995-2008 рр. за медичною допомогою до Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні та станції швидкої медичної допомоги звернулось 700 дітей зі СЛТ та 30 дітей з РСЛТ 1995-1999 років народження. За період спостереження в групі дітей зі СЛТ було зареєстровано 877 випадків захворювання, а в групі з РСЛТ – 145 випадків (табл.1).

Таблиця 1

Частота випадків СЛТ і РСЛТ в різні сезони

Сезон	СЛТ		РСЛТ		p
	абс.	%	абс.	%	
Весна	262	29,9	35	24,1	>0,05
Літо*	114	13,0	26	17,9	>0,05
Осінь**	264	30,1	44	30,3	>0,05
Зима***	237	27,0	40	27,7	>0,05
Всього	877	100,0	145	100,0	

Епізоди СЛТ зустрічались приблизно з однаковою частотою навесні, восени і взимку. Влітку випадків захворювання було значно менше порівняно з іншими сезонами. Як і при СЛТ, при РСЛТ найменша кількість випадків спостерігалась влітку, але відмінність виявилась значущою лише при порівнянні з випадками восени і взимку. Значущої різниці між випадками РСЛТ навесні та влітку не було.

При порівнянні сезонної структури захворювань виявилось, що при РСЛТ влітку кількість випадків дещо більша, а навесні дещо менша, ніж при СЛТ (табл. 1). Але ці розбіжності незначущі ($p>0,05$).

Дебют СЛТ (перший чи єдиний епізод) частіше відбувався восени і навесні, дещо рідше взимку і значно рідше влітку (табл. 2). Різниця значуща при порівнянні кількості випадків влітку з випадками в інші сезони ($p<0,0001$). При РСЛТ дебют частіше спостерігався взимку і рідше восени. Однак значущих відмінностей при порівнянні кількості випадків залежно від сезону при РСЛТ не виявлено.

Частота випадків РСЛТ влітку була значно більшою, ніж СЛТ ($p<0,05$), відмінності в інші сезони виявились незначущими ($p>0,05$).

Етіологію захворювання вивчали, використовуючи в якості скринінгового тесту ІФА. Порівняльний аналіз частоти позитивних результатів при СЛТ і РСЛТ значущих відмінностей не виявив. Протягом семирічного періоду спостереження отримано 250 позитивних результатів ІФА.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Частота дебюту СЛТ і РСЛТ залежно від сезону

Сезон	СЛТ		РСЛТ		р
	абс.	%	абс.	%	
Весна	206	29,4	7	23,3	>0,05
Літо	88	12,6	8	26,7	<0,05
Осінь	213	30,4	6	20,0	>0,05
Зима	193	27,6	9	30,0	>0,05
Разом	700	100,0	30	100,0	

Примітка (тут і далі): р – достовірність відмінностей між СЛТ та РСЛТ.

За лабораторними даними (табл. 3), в етіологічній структурі як СЛТ, так і РСЛТ домінували віруси парагрипу, частка інших вірусів була суттєво меншою. Так, при СЛТ РС-віруси виявляли рідше, ніж віруси парагрипу, в 6,7 разу, аденовіруси – в 13,4 разу, а віруси грипу А – в 47 разів. Щодо РСЛТ, то за період спостереження РС-віруси не були виявлені, а віруси грипу А, як і аденовіруси, виявляли в 6 разів рідше, ніж віруси парагрипу. Віруси грипу А частіше виявляли при РСЛТ ($p < 0,05$). Значущих відмінностей стосовно інших вірусів у групах порівняння не було виявлено.

Ми проаналізували частоту виявлення кожного вірусу залежно від сезону (табл. 4). Як видно з наве-

Таблиця 3

Етіологічна структура СЛТ і РСЛТ за результатами ІФА

Вид вірусу	СЛТ		РСЛТ		р
	абс.	%	абс.	%	
Парагрип	188	80,3	12	75,0	>0,05
Аденовіруси	14	6,0	2	12,5	>0,05
РС-віруси	28	12,0	0	0	>0,05
Грип А	4	1,7	2	12,5	<0,05
Всього	234	100,0	16	100,0	

дених даних, віруси парагрипу, аденовіруси, РС-віруси виявляли у хворих з різною частотою протягом усіх сезонів. На відміну від інших вірусів, віруси грипу А виявляли в поодиноких випадках і лише в лютому та березні, тобто в період сезонного підйому захворюваності на грип.

Віруси парагрипу найчастіше виявляли у хворих восени і дещо рідше навесні і взимку. Значно рідше віруси парагрипу виявляли влітку, розбіжності значущі при порівнянні з усіма іншими сезонами. Аденовіруси виявляли у хворих переважно навесні і рідше в інші сезони, відмінність значуща при порівнянні з частотою влітку.

Таблиця 4

Частота виявлення окремих вірусів за результатами ІФА в різні сезони

Вид вірусу	Зима		Весна		Літо		Осінь		Р					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Зима-весна	Зима-літо	Зима-осінь	Весна-літо	Весна-осінь	Літо-осінь
Парагрип	52	26,0	57	28,5	26	13,0	65	32,5	нд	$p < 0,001$	нд	$p < 0,0001$	нд	$p < 0,0001$
Аденовіруси	4	25	8	50	1	6,3	3	18,7	нд	нд	нд	$p < 0,01$	нд	нд
РС-віруси	5	17,9	8	28,5	5	17,9	10	35,7	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Грип А	4	66,7	2	33,3	0	0,0	0	0,0	нд	нд	нд	нд	нд	нд

Примітка. нд – розбіжності статистично недостовірні ($p > 0,05$).

РС-віруси виявляли протягом усіх сезонів, дещо більше восени і навесні, але значущих розбіжностей залежно від сезону не було.

Висновки

1. При СЛТ частота випадків захворювання влітку була значно меншою, ніж в інші сезони.

2. На відміну від СЛТ, при РСЛТ не спостерігалось значущих відмінностей між частотою випадків

захворювання навесні і влітку. Частота дебюту РСЛТ влітку була значно більшою, ніж СЛТ.

3. В етіологічній структурі як СЛТ, так і РСЛТ домінували віруси парагрипу, частка інших вірусів була суттєво меншою. У хворих з РСЛТ віруси грипу А виявляли частіше, ніж при СЛТ.

4. За результатами ІФА, в циркуляції вірусів парагрипу спостерігались «піки» восени та навесні, в

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

циркуляції аденовірусів – навесні. Значущих відмінностей між циркуляцією РС-вірусів в різні сезони не було. Віруси грипу А виявляли в поодиноких випадках і лише в лютому та березні.

Література

1. Мітін Ю.В. Гострий стенозуючий ларинготрахеобронхіт у дітей / Ю.В. Мітін // Журнал практичного лікаря. – 2000. – № 6. – С. 2-4.
2. Johnson D. Croup / D. Johnson // Clin. Evidence. – 2009. – N 3. – P. 321.
3. Worrall G. Croup / G. Worrall // Can. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 54, N 4. – P. 573-574.
4. Cherry J.D. Clinical practice. Croup / J.D. Cherry // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, N 4. – P. 384-391.
5. Bjornson C.L. Croup in children / C.L. Bjornson, D.W. Johnson // CMAJ. – 2013. – Vol. 185, N 15. – P. 1317-1323.
6. Respiratory viruses in laryngeal croup of young children [published correction appears in J. Pediatr. – 2008. – Vol. 153, N 1. – P. 151] / [H. Rihkanen, E. Ronkko, T. Nieminen et al.] // J. Pediatr. – 2008. – Vol. 152, N 5. – P. 661-665.
7. Савенкова М.С. Современные аспекты этиопатогенеза и тактики ведения детей с острым стенозирующим ларингитом / М.С. Савенкова // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 133-138.
8. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children / [J.V. Williams, P.A. Harris, S.J. Tollefson et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, N 5. – P. 443-450.
9. Case report: prolonged croup due to herpes simplex infection / M. Sturludottir, H.M. Skuladottir, T. Gudnason, B. Ardal // Laeknabladid. – 2006. – Vol. 92, N 12. – P. 855-857.
10. Role of human coronavirus NL63 in hospitalized children with croup / [J.Y. Sung, H.J. Lee, B.W. Eun et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2010. – Vol. 29, N 9. – P. 822-826.
11. Бокавирус в этиологии респираторных заболеваний у детей раннего и дошкольного возраста / [И.С. Козулина, Г.А. Самсыгина, Е.И. Исаева и др.] // Детские инфекции. – 2009. – № 3. – С. 13-16.
12. Синдром крупа как проявление респираторного аллергии / [В.Ф. Учайкин, М.П. Савенков, Е.И. Карасева и др.] // Педиатрия. – 1999. – № 6. – С. 33-37.
13. Унифицированная классификация стенозов гортани у детей / [М.Ф. Ермаченко, Г.В. Гвак, Р.А. Иванов и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 4. – С. 52-55.
14. Zoorob R. Croup: an overview / R. Zoorob, M. Sidani, J. Murray // Am. Fam. Physician. – 2011. – Vol. 83, N 9. – P. 1067-1073.
15. Kwong K. Recurrent croup presentation, diagnosis, and management / K. Kwong, M. Hoa, J.M. Coticchia // Am. J. Otolaryngol. – 2007. – Vol. 28, N 6. – P. 401-407.
16. The viral aetiology of croup and recurrent croup / [S.R. Wall, D. Wat, O.B. Spiller et al.] // Arch. Dis. Child. – 2009. – Vol. 94, N 5. – P. 359-360.
17. Fitzgerald D.A. The assessment and management of croup / D.A. Fitzgerald // Paediatr. Respir. Rev. – 2006. – Vol. 7, N 1. – P. 73-81.
18. Рецидивирующий круп (клиника, патогенез, перспективы лечения) / [М.С. Савенкова, В.Ф. Учайкин, Е.И. Карасева и др.] // Росс. педиатр. журн. – 1998. – № 5. – С. 14-19.
19. Орлова С.Н. О некоторых механизмах рецидивирующего течения стенозирующих ларинготрахеитов у детей / С.Н. Орлова, А.И. Рывкин, Н.С. Побединская // Вестник оториноларингологии. – 2007. – № 2. – С. 16-19.
20. Кладова О.В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупа у детей: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / О.В. Кладова. – М., 2003. – 55 с.
21. Cohen B. Recurrent and non-recurrent croup: an epidemiological study / B. Cohen, D. Dunt // Aust. Paediatr. J. – 1988. – Vol. 24, N 6. – P. 339-342.
22. Seasonality patterns in croup presentations to emergency departments in Alberta, Canada: a time series analysis / [R.J. Rosychuk, T.P. Klassen, D.C. Voaklander et al.] // Pediatr. Emerg. Care. – 2011. – Vol. 27, N 4. – P. 256-260.

EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN

L.M. Stanislavchuk

SUMMARY. *It was studied the seasonal and etiologic peculiarities of laryngotracheitis (LT) and recurrent laryngotracheitis (RLT) in children. The incidence of LT was lower in summer compared to other seasons. There was no significant difference in the incidence of RLT between those in spring and summer. The incidence of onset of RLT was higher than LT in summer. Parainfluenza viruses were dominated in etiological structure as for LT and RLT; proportion of other viruses was significantly lower. Influenza A viruses detected in patients with RLT more often than in patients with LT. The peak seasons for parainfluenza viruses were fall and spring, for adenoviruses – spring. There was no significant difference in the rate of respiratory syncytial viruses detection between the different seasons. Influenza A viruses occurred rare and only in February and March.*

Key words: *laryngotracheitis, recurrent laryngotracheitis, children, etiology, seasonal features.*

Отримано 17.07.2014 р.

V.D. Moskaliuk, Yu.O. Randiuk, A.S. Sydorchuk

EPIDEMIOLOGIC PECULARITIES OF TOXOPLASMOSIS IN BUKOVYNA'S WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Bukovinian State Medical University

The rate of toxoplasmosis invasion in Bukovyna's women of reproductive age makes up 81,3 % with the predomination of the rural population ($87,3 \pm 0,58$ %) versus ($71,4 \pm 1,11$ %) urban inhabitants. The rate of detecting seropositive persons based on toxoplasmosis does not differ substantially in age groups ranging from 16 to 39 years, the latter being indicative of their contamination, still before reaching the reproductive age. The case rate of primary contamination with toxoplasmosis among women aged 16-39 years did not exceed 0,43 %.

Key words: toxoplasmosis, invasion, infection, contamination, reproductive age.

Toxoplasmosis is present in every country and seropositivity rates range from less than 10 % to over 90 % [9]. The causative agent, *Toxoplasma gondii*, has a complex life cycle and is an important foodborne pathogen. Human infection can result from the ingestion or handling of undercooked or raw meat containing tissue cysts. Alternatively, it can result from direct contact with cats or from the consumption of water or food contaminated by oocysts excreted in the faeces of infected cats [7]. The global annual incidence of congenital toxoplasmosis was estimated to be 190 100 cases. High burdens were seen in South America and in some Middle Eastern and low-income countries [2].

Toxoplasmosis is one of the most common parasitic diseases of human, thus among veterinarians and workers of farms occurred with high seropositivity [3, 4]. More than half of the adult population are infected with *Toxoplasma* in all countries around the world, and in regions with low sanitary culture contamination is almost absolute [8]. Anti-epidemic measures to combat this infection are ineffective because its distribution takes place without human intervention as a source of infection [6].

Usually in immune-competent individuals, toxoplasmosis runs without clinical symptoms and poses no threat to health especially the life of the infected. However, toxoplasmosis, along with other groups of TORCH infections are one of the main reasons for the

growth of intrauterine fetal pathology [1, 8]. Moreover, the nature and severity of the involvement of the fetus does not depend on the severity of infection in the mother, and defined terms of infection. It is believed that the fetus in utero infection *Toxoplasma* can occur only if the primary infection during pregnancy or 3 months for it [5, 9]. *Toxoplasma* invasion in women at any other period of life (earlier than 3 months before pregnancy) is safe for future pregnancies as emerging non-sterile immunity, which will keep fetus from infection in case of re-infection or exacerbation of a woman in her chronic process [1, 5, 7]. Thus, the risk of possible defeat on fetal *Toxoplasma* are only in women in the serum of which within planning or during pregnancy, specific anti-toxoplasma antibodies are absent [10]. At the same time, existing methods and tools for laboratory diagnosis of toxoplasmosis do not always allow implicitly confirm or refute the fact the initial infection of pregnant and, therefore, to determine medical tactic. In these cases, the verification of the diagnosis become important and sometimes decisive results of epidemiological studies.

The purposes of the research were to determine the frequency of invasion by toxoplasmas in Bukovina's women of reproductive age and the frequency of their infecting during the pregnancy as well as to study factors, which assist to contamination of seronegative women during pregnancy and suggested the prevention measures.

Patients and methods

The current study conducted in Bukovina (Southern & Western part of Ukraine, Eastern European region) within 7 years (2000-2007) involved 5329 women aged 16-39 years: 4987 pregnant and 342 women in period of planning of pregnancy. Among examined there were 62,3 % (3320 persons) inhabitants of rural area and 37,7 % (2009 persons) inhabitants of urban areas.

Clinical, biochemical, epidemiologic, molecular-biologic and in addition instrumental methods of investigation used. With purpose of verification of diagnosis of *Toxoplasma gondii* invasion we took into consideration the results of

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

serological data – presence of specific antibodies IgM and IgG, finding of DNA of toxoplasma by PCR. For establishing of clinical form of this parasite invasion, the avidity index of IgG and ophthalmoscopy results had used.

Interpretation of got results conducted with taking into consideration the classification of toxoplasmosis and literature data according to clinical and epidemiological peculiarities and laboratory diagnostics of this pathology [11, 12].

The results were treated statistically.

Results and discussion

State of invasion by toxoplasma revealed in 4332 women, that means 81,3 % from all investigated. Nevertheless, in 4301 infected women (99,3 %) invasion caused by *Toxoplasma gondii* was long lasted and had latent course. In 9 patients (0,21 % according to all investigated) the chronical toxoplasmosis was diagnosed. Primary infection caused by toxoplasmas

revealed during the research, in pregnant women were confirmed in 23 cases, that means 0,43 % from the general quantity of investigated and 0,53 % from the general amount of infected persons. However, on our opinion, the index of the primary infecting by toxoplasmas does not represent an actual epidemiology situation. Thus next step of the planned inspection of pregnant we investigated part of women with suspicion on an acute infectious process.

Frequency of toxoplasma-infected women of rural locality was 87,3 %, habitants of city – 71,4 %. Thus, among women which from birth lived in town (1647 persons), this index was yet lower – 68,36 %. In a counter-balance to it frequency of cases of the primary «fresh» infectious toxoplasma invasion among the habitants of city was considerably higher, than in rural locality (60,7 % against 39,3 %). In different age-dependent group frequency of exposure of seropositive women did not differ substantially (table 1).

Table 1.

Frequency of revealing of seropositive (IgG toxo +) women in different aged groups

Age	Total number of investigated	Quantity of seropositive	Quote of seropositive %
Up to 18 years	63	50	79,4±5,71
19-23 years	1991	1641	82,4±0,94
24-28 years	2387	1924	80,6±0,90
29 years and senior	888	717	80,7±1,32
Totally	5329	4332	81,3±0,53

It grounds to assume that the primary infecting takes place in more early periods of life of women possibly yet to achievement of reproductive age. Nevertheless, the cases of the primary infecting by *T. gondii*, which diagnosed during a supervision, had accurate age-old dependence. More frequent all the primary invasion of parasite was diagnosed in age-dependent groups 19-23 and 24-28 years (accordingly 65,2 % and 30,4 % cases). It was only found out one case (4,3 %) of the primary infecting for women junior 18 years and none for women senior 29 years and more. Without regard to that, different age-dependent groups differed after quantitative composition of inspected, frequency of cases of primary invasion of *T. gondii* in these groups

was to a great extent predetermined by social conditions and life-being factors.

Mostly women with acute toxoplasmosis shortly before contamination had changed the place of residence as well as occupation, quality of nourishment, that were favorable for intensification of source of *Toxoplasma* and mechanism of transmission.

It was established, that the contact with source of invasion and alimentary route of transmission of toxoplasma were realized due to consumption of raw or undercooked meat products (cutlets, barbeque, strawberries) as main transmission factors in enrolled women (table 2).

Table 2

Frequency of revealing of different epidemiologic factors of toxoplasmosis in enrolled women (%)

Epidemiologic factors	Quantity of persons with noticed factor	Quote (%) of persons with noticed factor
House-keeping of cats or close contact with them in relatives during different periods of life	3447	80,3
Consumption of undercooked meat products	24	0,55
Consumption of raw meat or semi-finished product (foodstuffs)	763	17,6

In 15 % of seropositive women, it cannot to detect any of the provoking epidemiologic factor. However, in most of them in different age periods of life the occasions (facts) occur within which the contamination by *Toxoplasma gondii* parasite cannot excluded.

The deep study of epidemiologic factors determined that in 36,3 % infected, different duration contacts with source of invasion had taken place within 2 years and more before investigation. Notable, that in 41,4 % the duration of contact was more than 2 years, in some cases even 10-20 years, and only in 2,4 % the contact with *Toxoplasma gondii* occurred firstly and lasted not more than couple years. This received data verified idea about «old contamination» most part of seropositive women. And only 2,4 % of them must discussed from position of acute infectious process.

Epidemiologic provoking factors of distribution of parasite traced during different periods of life even seronegative women. Particular almost in 20 % of them the long lasted contacts with source were registered. In 2,2% contamination might realized by alimentary route due to consumption of undercooked meat foodstuffs. In accordance with epidemiology of toxoplasmosis, these women consisted the group of higher risk by toxoplasma invasion. By the deeper intensive research of epidemiologic peculiarities, it defined that certain social factors (high sanitary and hygienic culture, private hygienic enlightenment, following the consumption culture, sanitary and veterinary rules of keeping of cats) played an important role and can prevent the contamination of enrolled women.

Thus, in rural area cats have not possibility to enter to kitchen or other rooms where food stored. In a city contamination of cats by *T. gondii* completely excluded because they lived indoor and their ration excluded raw mice meat. At the same time determination of taste qualities of meals by these women was not accompanied with swallowing of raw forcemeat or other ready-to-cook foods. Assumed the mentioned above, we truly establish, that in distribution of toxoplasmosis, just next to epidemiologic factors, a considerable role is played by the factors of sanitary-hygienic orientation, namely social and sanitary-hygienic terms of dwelling, and sanitary culture of population.

Conclusions

1. Frequency of invasion caused by *Toxoplasma gondii* women of reproductive age of Bukovina, is 81,3 % with predominance of enrolled habitants of villages (87,3±0,58 %) above habitants of city (71,4±1,11 %).

2. In aged group 16-39 years the frequency of exposure of seropositive women for parasite substantially does not differ and testifies to their infection in more

early periods of life, possibly yet to achievement of reproductive age. Frequency of cases of the primary infecting by *Toxoplasma gondii* among all enrolled investigated women within supervision period did not exceed 0,43 %.

3. Contamination by *T. gondii* in Bukovina's women of reproductive age taken place due to traditional ways and predetermined retaining in the apartment of young lady-cats, rarely by the consumption of the undercooked or unwell treated meat, or ready-to-cook foods.

4. Strict observance of personal, private hygienic rules as well as nourishment hygiene and sanitary and veterinary standarts of retaining of home pets, especially cats, allow getting a significant decreasing of infectious contamination risk of seronegative women within period of planning or during a pregnancy.

Literature

1. Age-associated prevalence of *Toxoplasma gondii* in 8281 pregnant women in Poland between 2004 and 2012 / [D. Nowakowska, W. Wujcicka, W. Sobala, E. Spiewak et al.] // J. Epidemiology and Infection. – 2014. – Vol. 142, N 3. – P. 656-661.
2. Coelho R.A. Prevalence of IgG antibodies specific to *Toxoplasma gondii* among blood donors in Recife, Northeast Brazil / R.A. Coelho, M. Kobayashi, L.B. Carvalho // Rev. Inst. Trop. Sao Paulo. – 2003. – Vol. 45.
3. Cross-sectional analysis of the seropositivity and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection among veterinarians, in relation to their public professional activities / [L. Sang-Eun, S.H. Hong, Y.I. Jeong et al.] // Veterinary Parasitology. – 2014. – Vol. 203, N 1-2. – P. 29-34.
4. Four cases of fatal toxoplasmosis in three species of endemic New Zealand birds / L. Howe, S. Hunter, E. Burrows, W. Roe // Avian Dis. – 2014. – Vol. 58, N 1. – P. 171-175.
5. Kankova S. Longer pregnancy and slower fetal development in women with latent "asymptomatic" toxoplasmosis / S. Kankova, J. Flegr // BMC Infect. Dis. – 2007. – Vol. 4, N 7. – P. 114.
6. Robert-Gangneux F. It is not only the cat that did it: how to prevent and treat congenital toxoplasmosis / F. Robert-Gangneux // J. Infection. – 2014. – Vol. 68, Suppl. 1. – S. 125-133.
7. Seroprevalence and correlates of *Toxoplasma gondii* infection in domestic pigs in Veracruz State, Mexico / [C. Alvarado-Esquivel, D. Romero-Salas, Z. Garcia-Vazquez et al.] // Tropical Animal Health and Production. – 2014. – Vol. 46, N 4. – P. 705-709.
8. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study / [A.J. Cook, R.E. Gilbert, W. Buffolano, J. Zufferey et al.] // Brit. Med. J. – 2000. – Vol. 321. – P. 142-147.
9. Survey of European programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis / [A. Benard, E. Peterson, R. Salamon et al.] // Euro Surveill. – 2008. – Vol. 10, N 13 (15). – P. 18834.
10. Torgersona P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review / P. Torgersona, P. Mastroiacovo // Bull. WHO. – 2013. – Vol. 91. – P. 501-508.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

11. Вернигора І.І. Епідеміологічні та імунологічні особливості перебігу токсоплазмозу в окремих групах високого ризику / І.І. Вернигора // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини (Суми, 19-20 червня 2013 р.). – Суми: СумДУ, 2013. – С. 21-23.

12. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. – К.: Здоров'я, 2001. – Т. 3. – С. 266-294.

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТОКСОПЛАЗМОЗУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ НА БУКОВИНІ

В.Д. Москалюк, Ю.О. Рандюк, А.С. Сидорчук

Резюме. Визначено частоту інвазії токсоплазмами жінок репродуктивного віку Буковини, яка ста-

новить 81,3 % з переважанням ураження мешканок сіл – $(87,3 \pm 0,58)$ % над мешканками міст $(71,4 \pm 1,11)$ %.

У вікових групах 16-39 років частота детекції серопозитивних по токсоплазмозу жінок істотно не відрізняється та свідчить про їх зараження у більш ранні періоди життя, можливо, ще до досягнення ними репродуктивного віку. Частота випадків первинного інфікування токсоплазмами досліджуваних жінок упродовж часу спостереження не перевищувала 0,43 %.

Ключові слова: токсоплазмоз, інвазія, інфікування, зараження, репродуктивний вік, Буковина.

Отримано 14.08.2014 р.

© Ліпковська І.В., 2014

УДК 616.993.192.1-036.15-06:616.361-009.2

І.В. Ліпковська

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДЕЯКИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ТЛІ ЛАТЕНТНОЇ ФОРМИ ХРОНІЧНОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ

Одеський обласний протитоксоплазмозний центр

У результаті обстеження пацієнтів, інфікованих токсоплазмами, встановлено, що власне латентна форма хронічної стадії токсоплазмозу (ЛФ ХСТ) не має значущого впливу на якість життя пацієнтів.

ЛФ ХСТ не має негативного впливу на перебіг хронічного вірусного гепатиту, однак для хронічного гепатиту В (ХГВ), що перебігає на тлі ЛФ ХСТ, характерні менша частота виявлення активної вірусної реплікації, а також більша частота мікрополіаденіту і дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖШ), ніж при моноінфекції збудниками вірусних гепатитів.

Встановили, що інфікування токсоплазмами призводить до зростання ступеня тяжкості ДЖШ. Латентний токсоплазмоз є фактором, який сприяє розвитку передусім гіпокінетичного типу ДЖШ.

Виявили, що ЛФ ХСТ не має статистично достовірного впливу на частоту клінічних проявів Нр-позитивної виразки шлунку, а вони залежать від тяжкості виразкової хвороби.

Попри відсутність значущого впливу інфікованості токсоплазмами на тяжкість сальпінгофориту та його перебіг, інфікування *T. gondii* усе ж модифікує больовий синдром – достовірно частіше біль у животі іррадіює у крижі та розвивається тазовий плексит.

Ключові слова: латентна форма хронічної стадії токсоплазмозу, хронічний вірусний гепатит, дискінезії жовчовивідних шляхів, виразкова хвороба шлунку, аднексит, тубуло-інтерстиціальний нефрит.

Значення латентної форми токсоплазмозу, що не супроводиться видимими проявами, які погіршують якість життя пацієнта, в патології людини неоднозначне. Добре відомо, що саме ця форма інвазії є домінуючою. Досі не отримано даних про її вплив на тривалість життя пацієнтів без СНІДу, хоча значна роль реактивації саме латентного токсоплазмозу в генезі результатів ВІЛ-інфекції не береться під сумнів [1-4].

Однак, кількість публікацій, присвячених значенню латентної форми токсоплазмозу за відсутності СНІДу, обмежена.

Слід згадати про частоту виявлення латентної форми токсоплазмозу у хворих з іншими інфекційними недугами. Таке дослідження було проведене А.П. Казанцевим у 1990 р. [5]. Виявилось, що середня частота виявлення цієї форми захворювання складала 29 %, причому при «хронічному шигельозі» і бактеріоносійстві черевнотифозних сальмонел цей показник був достовірно вищим. Латентна форма токсоплазмозу мала певний вплив на перебіг гострих респіраторних захворювань (далі – ГРЗ): в осіб з позитивними результатами дослідження на антитіла до токсоплазм частіше реєструвалися ознаки лімфаденопатії і збільшення печінки, ознаки загальної інтоксикації тривали довше. Ним же встановлено, що гострі вірусні гепатити у серопозитивних до токсоплазмозу осіб мають тенденцію до затяжного перебігу.

Отримані дані про вищу частоту електрокардіографічних відхилень (які не мали клінічного значення) у пацієнтів з латентною формою токсоплазмозу [6]. Думки дослідників з приводу ролі цієї форми захворювання в порушеннях репродуктивної функції людини, розвитку ендокринної патології значно розрізняються і, ймовірно, не можуть бути однозначно інтерпретовані без проведення додаткових комплексних досліджень [7, 8].

Дослідження, проведені в останні роки у високо розвинутих країнах, показали, що є тенденція до зменшення поширення осіб молодого віку (до 40 років), інвазованих токсоплазмами [9-11]. Це дозволяє прогнозувати зменшення числа хворих з ризиком розвитку маніфестних форм захворювання при розвитку імунodefіциту, але підвищує актуальність вивчення формування інфекційного процесу при первинному зараженні і факторів, що обумовлюють розвиток маніфестних форм хвороби при тривалій персистенції збудника [7, 12].

Тісний зв'язок між проявами інфекційного процесу і станом імунної системи людини [5, 13-15], обмеженість доступних методів підтвердження зв'язку наявності в організмі людини токсоплазм і видимими клінічними проявами [16, 17], недостатня ефективність рекомендованих методів терапії при реактивації токсоплазмозу за відсутності СНІДу [18, 19] визначають необхідність уточнення патогенетичних механізмів формування хвороби, розробки науково обґрунтованих способів діагностики і лікування цієї патології.

Вплив латентного токсоплазмозу на якість життя пацієнтів оцінюється по-різному. В деяких публікаці-

ях стверджується, що якість життя (працездатність, адекватність поведінкових реакцій) пацієнтів з позитивними серологічними реакціями на токсоплазмоз помітно знижена порівняно з особами, не інфікованими токсоплазмами [20]. У той же час, в результаті досліджень було показано, що пацієнти з латентною формою хронічної стадії токсоплазмозу за показниками, що характеризують основні операторські функції, практично відрізняються від людей, не інфікованих токсоплазмами [21, 22]. Можливо, причини спостережуваних відмінностей обумовлені різними контингентами пацієнтів, включених у дослідження.

Залишаються неясними сучасні особливості перебігу інших повсюдно поширених інфекційних та неінфекційних захворювань (хронічні вірусні гепатити, виразкова хвороба шлунку, аднексит, тубуло-інтерстиціальний нефрит, дискінезії жовчовивідних шляхів) на тлі латентної форми хронічної стадії токсоплазмозу. Невідомо, чи мають ці хвороби вплив на можливість розвитку загострення хронічної стадії токсоплазмозу. Також неясний вплив латентної форми хронічної стадії токсоплазмозу на перебіг цих захворювань.

Пацієнти і методи

Обстежили 196 хворих на ХВГ, 44 – на дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖШ), 63 – на виразкову хворобу шлунку, 68 – на хронічний неспецифічний аднексит (сальпінгоофорит) і 52 – на хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит (хронічний піелонефрит) у фазі загострення.

З 67 обстежених хворих на ХГВ у 15 пацієнтів виявлені специфічні IgG до токсоплазм у різній концентрації за відсутності IgM та IgA (частота інфікування – 22,4 %). Зі 129 обстежених хворих на ХГС специфічні IgG до *T. gondii* виявлені у 67 (51,9 %), що істотно вище, ніж при ХГВ ($p < 0,001$). Серед пацієнтів з ЛФ ХСТ без хронічного вірусного гепатиту маркерів гепатитів не виявляли.

В усіх випадках ДЖШ легкого і середнього ступеня тяжкості діагноз був верифікований ультразвуковим методом. За результатами дослідження всі пацієнти розділені на неінфікованих (23 особи) та інфікованих токсоплазмами (21 людина). У середині кожної групи виділили тих, хто мав основне захворювання легкого і середнього ступеня тяжкості. Групи були зіставні за віком, статтю, тривалістю захворювання. Інфікованість токсоплазмами склала 47,7 %.

З метою встановлення інфікування *Helicobacter pylori* (Hр) пацієнтів з виразковою хворобою шлунку здійснювали гістологічне дослідження біоптату слизової оболонки органа або ідентифікували збудника неінвазивними методами, зокрема за допомогою уреазного ди-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хального тесту. Загальноклінічні дослідження (загальний і біохімічний аналіз крові, копрограма і дослідження калу на приховану кров) дозволили виключити можливі ускладнення виразки шлунку. За результатами серологічного обстеження на IgG-тох хворі були розділені на дві групи: не інфіковані токсоплазмами (37 осіб), з ЛФ ХСТ – 26 людей.

За результатами дослідження всі хворі на хронічний неспецифічний аднексит розділені на не інфікованих (19 осіб) та інфікованих токсоплазмами (49 людей). У середині кожної групи виділили тих, хто мав основне захворювання легкого, середнього і важкого ступеня.

З 52 хворих на хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит у фазі загострення 33 (63,5 %) були інфіковані *T. gondii*. Як і у попередніх дослідженнях, частка осіб з ЛФ ХСТ достовірно перевищувала таку пацієнтів, у яких не було серологічних ознак інфікування *T. gondii* – (36,5 %) ($p < 0,01$).

Оскільки завданням дослідження було виявлення найбільш загальних закономірностей клінічних проявів, перебігу і вислідів інфекційних захворювань, що перебігають на тлі ЛФ ХСТ, дані, що вивчалися, розглядали без урахування специфіки клінічних проявів залежно від етіології аднекситу та хронічного інфекційного тубуло-інтерстиціального нефриту. Аналізували частоту клінічних проявів у сукупності серед пацієнтів, які мають або не мають конкретної ознаки, проводили спеціальні статистичні дослідження (факторний, дискримінантний, аналіз методом головних компонент). Групи були зіставні за віком, статтю, тривалістю захворювання.

У 83 пацієнтів з ЛФ ХСТ (не було документовано гострої стадії токсоплазмозу і періоду загострення маніфестної форми хронічної стадії захворювання) інфікування не супроводжувалося іншими хронічними недугами.

Результати досліджень та їх обговорення

Ретельне вивчення анамнезу життя пацієнтів з ЛФ ХСТ показало, що інфікованість токсоплазмами не має якого-небудь значущого впливу на якість життя.

Найбільш частою клінічною ознакою у хворих на хронічний латентний токсоплазмоз був мікрополіаденіт (77 пацієнтів – 92,8 %). Зазвичай визначали збільшення задньощийних лімфатичних вузлів розміром до 1-1,5 см. Вони були щільними, безболісними, не спаяними між собою і з навколишніми тканинами. Проте однозначно пов'язати виявлену лімфаденопатію з токсоплазмозом не можна, оскільки у 42 з цих пацієнтів були клінічні ознаки хронічного тонзиліту (поза загостренням).

Другим за частотою було документоване незначне збільшення розмірів печінки (у 17 пацієнтів –

20,5 %), третім – наявність кальцифікатів у речовині головного мозку (7 пацієнтів, 8,4 %), четвертим – збільшення селезінки (у 5 хворих – 6,0 %). Найбільш рідкісна ознака – наявність хоріоретиніту у стадії рубцювання (2 пацієнти – 2,4 %).

Результати загальноклінічного та біохімічного дослідження крові у пацієнтів з ЛФ ХСТ не виявили істотних відмінностей від показників здорових осіб, не інфікованих токсоплазмами.

Таким чином, власне латентна форма хронічної стадії токсоплазмозу не має значного впливу на якість життя пацієнтів. Ці особи не мають активних скарг, при опитуванні в анамнезі не вдається виявити симптомів маніфестних форм захворювання. При поглибленому клінічному обстеженні у 92,8 % з них виявляються ознаки лімфаденопатії із залученням задньощийних лімфатичних вузлів, яка, проте, не може бути прямо пов'язана з інфікованістю токсоплазмами. Незважаючи на стійку компенсацію інфекційного процесу, пацієнти з латентною формою ХСТ є певною «групою ризику» реактивації інвазії під впливом якихось екзо- або ендогенних чинників.

У результаті проведених досліджень встановлені особливості ХВГ у пацієнтів з ЛФ ХСТ, які представлені в таблицях 1 і 2.

Порівняльна характеристика основних клінічних проявів показала, що у хворих на ХГВ на фоні ЛФ ХСТ достовірно частіше спостерігалися ознаки периферичної лімфаденопатії і дискінезії жовчовивідних шляхів ($p < 0,01$) на відміну від пацієнтів з ХГВ і відсутністю токсоплазмозу. Аналіз даних результатів сонографії органів черевної порожнини показав відсутність статистично значущих відмінностей у хворих на ХГВ (збільшення печінки і селезінки, ознаки ураження підшлункової залози), інфікованих і не інфікованих токсоплазмами.

Порівняльна характеристика основних клінічних проявів показала, що тільки в інвазованих токсоплазмами без ХВГ порівняно з хворими на ХГС на фоні ЛФ ХСТ достовірно частіше спостерігалися ознаки дискінезії жовчовивідних шляхів – ($60,0 \pm 8,3$) % проти ($29,9 \pm 5,6$) % ($p < 0,01$). У хворих на ХГС, як і на ХГВ, супутня ЛФ ХСТ призводила до статистично значущого підвищення частоти збільшення периферичних лімфатичних вузлів та УЗД-ознак дискінезії жовчовивідних шляхів ($p < 0,05-0,01$).

Інших відмінностей за клініко-сонографічними показниками між інфікованими і не інфікованими токсоплазмами (збільшення печінки і селезінки, ознаки хронічного холециститу та збільшення інтраабдомінальних лімфатичних вузлів) не було.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Частота основних клінічних проявів у хворих на ХВГ, (М±m) %

Симптом	ХГВ		ХГС		ЛФ ХСТ без ХВГ (n=35)
	Без ЛФ ХСТ (n=52)	З ЛФ ХСТ (n=15)	Без ЛФ ХСТ (n=62)	З ЛФ ХСТ (n=67)	
Збільшення печінки	28,8±6,3	33,3±12,2	24,2±5,4	23,9±5,2	42,9±8,4
Збільшення селезінки	9,6±4,1	33,3±12,2	22,6±5,3	22,4±5,1	14,3±5,9
Збільшення периферичних лімфатичних вузлів	13,5±4,7	60,0±12,6**	51,6±6,3	74,6±5,3**	57,1±8,4
Ознаки дискінезії жовчовивідних шляхів (УЗД)	25,0±6,0	73,3±11,4**	14,5±4,5	29,9±5,6*	60,0±8,3##
Ознаки хронічного холециститу (УЗД)	0,0	6,7±6,5	3,2±2,2	4,5±2,5	2,9±2,8
Збільшення інтраабдомінальних лімфатичних вузлів (УЗД)	3,8±2,7	0,0	6,5±3,1	0,0	2,9±2,8

Примітки: * – достовірна різниця порівняно з особами, які не були інфіковані токсоплазмами (p<0,05), ** – p<0,01; ## – достовірна різниця порівняно з хворими на ХГС на фоні ЛФ ХСТ (p<0,01).

При біохімічному дослідженні крові (табл. 2) достовірних відмінностей у величинах досліджуваних показників у пацієнтів порівнюваних груп не виявлено. Дещо вищий показник лужної фосфатази в осіб з ХГВ на фоні ЛФ ХСТ, ймовірно, пов'язаний з вищою частотою відносного підпечінкового блоку при дискінезії жовчовивідних шляхів у цій групі пацієнтів. Виявлена достовірно вища активність АлАТ та АсАТ у хворих на ХГС на фоні ЛФ ХСТ. Це, швидше за все, пов'язано з прямою цитопатичною дією вірусу гепатиту С.

Особливістю ХГВ на фоні ЛФ ХСТ є значно менш часте виявлення ДНК ВГВ методом ПЛР. Всього ДНК ВГВ виявлена у 53 з 67 пацієнтів, причому при НВВ-моноінфекції достовірно частіше (47 випадків – 90,4 %) порівняно з ХГВ на фоні ЛФ ХСТ (6 випадків – 40,0 %, p<0,001). Цей факт може відображати сприятливіший перебіг ХГВ у тих ситуаціях, коли зараження гепатотропним вірусом відбувається на тлі латентного токсоплазмозу.

Таблиця 2

Величини біохімічних показників у хворих на ХВГ і ЛФ ХСТ (М±m)

Показник	ХГВ		ХГС		ЛФ ХСТ без ХВГ (n=35)
	Без ЛФ ХСТ (n=52)	З ЛФ ХСТ (n=15)	Без ЛФ ХСТ (n=62)	З ЛФ ХСТ (n=67)	
Загальний білірубін, мкмоль/л	14,0±4,7	13,8±3,7	18,1±2,4	16,3±4,3	14,1±4,2
АлАТ, ммоль/(л×год)	0,59±0,14	0,47±0,20	1,13±0,33	1,78±0,36*	0,51±0,13
АсАТ, ммоль/(л×год)	0,34±0,09	0,38±0,11	0,55±0,11	0,70±0,09*	0,32±0,13
Лужна фосфатаза, ммоль/(л×год)	4,7±1,0	8,1±1,2*	5,5±1,2	6,2±1,5	4,7±1,2
Протромбін, %	88,0±12,1	88,4±13,2	83,4±1,1	85,5±0,95	91,0±10,1
Загальний білок, г/л	76,1±4,3	76,3±2,3	76,6±1,0	75,2±0,9	74,1±4,8
Альбумін, г/л	47,8±3,4	49,7±6,5	42,6±2,4	46,4±2,6	49,8±6,4
Глобуліни, г/л	28,3±3,3	27,1±4,9	32,8±0,7	28,9±1,0	26,3±3,6

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з ЛФ ХСТ без ХВГ (p<0,05).

Як і при ХГВ, особливістю ХГС на фоні ЛФ ХСТ є достовірно менш часте виявлення РНК ВГС за результатами ПЛР. Всього РНК ВГС виявлена у 118 із 129 пацієнтів, причому при ВГС-моноінфекції достовірно частіше (60 випадків – 96,8 %) порівняно з ХГС на фоні ЛФ ХСТ (58 випадків – 86,6 %, p<0,05).

Встановлені особливості перебігу хронічних гепатитів В і С на тлі латентної форми хронічної стадії

токсоплазмозу дозволяють прийти до висновку, що наявність ЛФ ХСТ може бути відносно сприятливим фактором стосовно перебігу ХВГ (значне зменшення частоти виявлення вірусної реплікації у таких пацієнтів).

Встановили, що ДЖШ легкого ступеня достовірно рідше (p<0,05), а середнього ступеня тяжкості – суттєво частіше (p<0,05) спостерігали в осіб, інфіко-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ваних токсоплазмами. Тобто супутній латентний токсоплазмоз призводив до зростання ступеня тяжкості ДЖШ.

У цілому, захворювання перебігали типово, з наявністю тупих, ниючих (при атонічній дискінезії) або гострих, нападоподібних болів у правому підребер'ї, які іноді іррадіювали в праве плече і лопатку (при спастичному типі захворювання) та/або біля пупка, часто – гіркоти в роті, нудоти, іноді – блювання. Крім зазначених основних симптомів часто спостерігали ознаки неврозу: дратливість, плаксивість, підвищену стомлюваність, порушення сну, різкі зміни настрою, серцебиття, пітливість.

Виявили деякі статистично достовірні відмінності в частоті ряду симптомів у хворих на ДЖШ з латентним токсоплазмозом і не інфікованих токсоплазмами.

Зокрема, інвазованих токсоплазмами осіб при супутній ДЖШ удвічі частіше турбував тупий, ниючий біль у правому підребер'ї – $(71,4 \pm 9,9) \%$ ($p < 0,05$). Оскільки зазначений симптом притаманний передусім для гіпокінетичного типу ДЖШ, можна стверджувати, що латентний токсоплазмоз є фактором, який сприяє розвитку саме такої форми дискінезії.

Крім цього, при ДЖШ у пацієнтів з ЛФ ХСТ достовірно частіше фіксували збільшення печінки – $(42,9 \pm 10,8)$ порівняно з $(17,4 \pm 7,9) \%$ у не інвазованих хворих, а також – ознаки неврозу (дратливість, підвищена стомлюваність, порушення сну тощо) – $(57,1 \pm 10,8)$ порівняно з $(26,1 \pm 9,2) \%$ у групі контролю (обидві ознаки $p < 0,05$).

Ще однією ознакою ЛФ ХСТ є мікрополіаденіт, який реєстрували у $(57,1 \pm 10,8) \%$ таких осіб, що статистично суттєво перевищувало його частоту у не інвазованих токсоплазмами хворих на ДЖШ – $(17,4 \pm 7,9) \%$ ($p < 0,05$).

Встановили, що вся дисперсія ознак захворювання в обстежених хворих може бути статистично достатньо коректно описана 4 показниками: інфікованістю *T. gondii* (внесок 20,5 %), частотою гепатомегалії (внесок 15,0 %), ознак неврозу (внесок 13,2 %) та тупого болю у правому підребер'ї (внесок 10,3 %) (загальний накопичений внесок за 4 ознаками – 59,0 % дисперсії).

За усією вибіркою хворих встановлена пряма позитивна кореляція між інфікованістю токсоплазмами і розмірами печінки та вираженістю мікрополіаденіту ($r = 0,36 - 0,42$).

Таким чином, встановлено, що наявність ЛФ ХСТ є одним з факторів достовірно вищої частоти таких клінічних особливостей ДЖШ: збільшення печінки, ознаки неврозу, тупий біль у правому підребер'ї та мікрополіаденіт.

Важливо, що легкі та середньотяжкі форми ДЖШ не призводять до реактивації ЛФ ХСТ (не формувалися значні «хвости» субфебрилітету, стійкі ураження опорно-рухового апарату, порушення психо-емоційної сфери).

Практично обов'язковим симптомом при Нр-позитивній виразці шлунку був ниючий біль у верхній частині живота. Причому в $(53,8 \pm 9,8) \%$ осіб з ЛФ ХСТ він локалізувався за грудниною та іррадіював у ліве плече, нагадуючи стенокардію, що було притаманним передусім для виразки кардіального відділу або задньої стінки шлунку. Показово, що за відсутності інвазії токсоплазмами така локалізація болю була достовірно рідшою – $(27,0 \pm 7,3) \%$ ($p < 0,05$).

Біль, що іррадіював у спину, праве підребер'я та/або під праву лопатку, характерний для виразки пілородуоденальної зони, як і біль, що локалізувався в надчеревній ділянці зліва біля мечоподібного відростка й нікуди не іррадіював, притаманний передусім для виразки тіла шлунку, турбував пацієнтів порівнюваних груп приблизно однаково часто.

Характерною була ритмічність болю та зв'язок з вживанням їжі. Так, на виразку шлунку вказував так званий ранній біль – через 15-20 хв після їди. Якщо виразка локалізувалася в кардіальній частині або на задній стінці шлунку, то біль з'являвся відразу після їди. На виразку антрального відділу шлунку вказував голодний біль, який виникав через 2-3 год після їди або пізно вночі. Біль тривав, доки не наставало спорожнення шлунку. Інтенсивність болю залежала й від кількості їжі: чим більше хворий з'їдав, тим сильнішим і тривалішим був біль, що, очевидно, зумовлено сповільненням евакуації хімусу зі шлунку.

За захворювання також характеризувалося розвитком синдромів шлункової диспепсії (відчуття печії за грудниною, кислого металевого присмаку у роті, нудота, блювання кислим вмістом, після чого хворий відчував деяке полегшення), а також кишкової диспепсії (закрепи).

У більшості пацієнтів, незалежно від наявності токсоплазмозу, під час фізикального обстеження знаходили локальну болючість і напруження м'язів у надчеревній ділянці та пілородуоденальній зоні, посилену перистальтику шлунку і спастичний стан товстої кишки.

За наявності ЛФ ХСТ привертав увагу достовірно частіший астено-невротичний синдром – передусім підвищені потіння ($p < 0,05$) й дратливість ($p < 0,01$). Недуга перебігала із фазами загострення, неповної чи цілковитої ремісії.

Секреторна функція шлунку завжди була підвищеною, причому в період як базальної, так і стимульованої

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

секреції (пангіперхлоргідричний, гіперпаріетальний, гіперреактивний типи шлункового кислотоутворення). Це стосувалося й секреції пепсину, унаслідок чого зростала так звана кислотно-пептична агресія щодо слизової оболонки гастродуоденальної зони.

Частота рецидивів Нр-позитивної виразки шлунку понад 2 рази на рік, наявність глибокої виразки та часті ускладнення, що разом призводило до значного схуднення пацієнтів і вказувало на тяжкий ступінь виразкової хвороби, у 5 разів частіше розвивалися в інвазованих токсоплазмами осіб – (19,2±7,7) проти (2,7±2,7) % хворих без ЛФ ХСТ ($p<0,05$).

Проте проведений регресійний аналіз показав, що ЛФ ХСТ не має статистично достовірного впливу на частоту клінічних проявів, а вони залежать від тяжкості виразкової хвороби. При цьому, хоча частота тяжких форм хвороби значно вища у пацієнтів з ЛФ ХСТ, інфікованість не впливає на ступінь тяжкості. Ймовірно, ступінь тяжкості зумовлений властивостями *Helicobacter pylori* та особливостями імунної відповіді макроорганізму.

Проведений комплексний статистичний аналіз (регресійний, дискримінант, факторний) показав, що відносно частоти ознак, які визначають соціальне значення виразкової хвороби (рецидиви, загострення супутніх захворювань і, відповідно, тривалість непрацездатності), головним чинником є ступінь тяжкості основного захворювання. Ступінь тяжкості ста-

тистично достовірно ($p<0,01$) корелює з ознаками больового синдрому, які описують 100,0 % всього розподілу зазначеної ознаки. Цей факт стосується як пацієнтів з ЛФ ХСТ, так і без неї.

Таким чином, клінічні прояви виразкової хвороби шлунку у хворих з ЛФ ХСТ характеризуються вищою частотою больового синдрому на кшталт стенокардії ($p<0,05$), частішою вегетативною дисфункцією – підвищені потіння ($p<0,05$), дратливість ($p<0,01$) та суттєво частішим тяжким ступенем основної недуги ($p<0,05$). Ці особливості, ймовірно, пов'язані з деякими загальними механізмами імуногенезу при токсоплазмозі та Нр-позитивній виразковій хворобі шлунку (активація мікробіцидної функції макрофагів).

Хронічний аднексит зазвичай супроводжувався підвищенням температури тіла, сильним болем внизу живота, ознобом, дизуричними явищами. Іноді привертала увагу напруження живота, болючість його при пальпації. При гінекологічному дослідженні контури придатків матки визначалися недостатньо чітко за рахунок набряку та перифокального запалення, дослідження посилювало біль. Придатки були пастозними, збільшеними, рухомість їх обмежувалася.

Аналіз результатів обстеження хворих виявив деякі відмінності в частоті симптомів в інфікованих токсоплазмами осіб, порівняно з пацієнтами без ЛФ ХСТ (табл. 3).

Таблиця 3

Частота клінічних проявів аднекситу серед осіб з ЛФ ХСТ і без неї

Ознака	Всього (n=68)		Без ЛФ ХСТ (n=19)		З ЛФ ХСТ (n=49)	
	Абс. число	M%±m%	Абс. число	M%±m%	Абс. число	M%±m%
Біль внизу живота з іррадіацією у:	68	100,0±0,0	19	100,0±0,0	49	100,0±0,0
- пах	28	41,2±6,0	5	26,3±10,1	23	46,9±7,1
- крижі	17	25,0±5,3	2	10,5±7,0	15	30,6±6,6*
- вагіну	3	4,4±2,5	0	0,0	3	6,1±3,4
Тазовий плексит	11	16,2±4,5	1	5,3±5,1	10	20,4±5,8*
Субфебрильна температура тіла	33	48,5±6,1	7	36,8±11,1	26	53,1±7,1
Олігоменорея	9	13,2±4,1	2	10,5±7,0	7	14,3±5,0
Поліменорея	15	22,1±5,0	4	21,1±9,4	11	22,4±6,0
Альгодисменорея	39	57,4±6,0	9	47,4±11,5	30	61,2±7,0
Безпліддя (невиношування вагітності)	16	23,5±5,1	2	10,5±7,0	14	28,6±6,5

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з особами без ЛФ ХСТ ($p<0,05$).

Основні скарги усіх хворих на хронічний сальпінгоофорит – тупий ниючий біль внизу живота, що посилювався при переохолодженні, перед чи під час менструації. Він іррадіював у пахові ділянки, крижі (достовірно частіше у хворих з ЛФ ХСТ – (30,6±6,6) порівняно з (10,5±7,0) %, $p<0,05$), вагіну. Особливо

відчутним був біль за ходом тазових нервів (тазовий плексит, гангліоневрити, що виникли в результаті хронічного запального процесу). Причому в осіб, інфікованих *T. gondii*, тазовий плексит розвивався вчетверо частіше (20,4±5,8) %, ніж у жінок без ЛФ ХСТ (5,3±5,1) % ($p<0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Попри відсутність достовірної різниці, привертає увагу тенденція до частішого субфебрилітету при хронічному аднекситі на тлі ЛФ ХСТ – кожна друга жінка – $(53,1 \pm 7,1) \%$, ніж за відсутності інфікування токсоплазмами – $(36,8 \pm 11,1) \%$ ($p > 0,05$).

У 48 із 49 жінок з ЛФ ХСТ з'являлися розлади менструальної функції – олігоменорея, поліменорея, альгодисменорея. Ці ж порушення зареєстровані й у 15 з 19 пацієнток порівнюваної групи з приблизно тою ж частотою.

Зміни у маткових трубах і гіпофункція яєчників призводили до безплідності або до невиношування вагітності. Ці стани розвивалися майже у кожній третій хворій на хронічний аднексит, інфікованої токсоплазмами, і дещо рідше за відсутності такої інвазії – $(10,5 \pm 7,0) \%$ ($p > 0,05$, табл. 3).

Оцінка показників загальноклінічного і біохімічного дослідження периферичної крові показала відсутність статистично достовірних відмінностей у групах обстежених.

Це підтверджує провідне значення хронічної бактерійної інфекції у формуванні клінічної картини аднекситу і характеру перебігу хвороби.

Статистичний аналіз не виявив значущих кореляцій між наявністю клінічних проявів та їх яскравістю, наявністю латентного токсоплазмозу і концентрацією специфічних антитіл класу IgG до токсоплазм. Цей факт дає додаткове підтвердження того, що при розвитку хронічного аднекситу наявність інфікованості токсоплазмами не має значущого впливу на тяжкість сальпінгоофориту та його перебіг.

Провідна роль хронічного аднекситу підтверджується також і тим, що сукупність клінічних проявів на 90 % описується блоком симптомів загальної інтоксикації та локального ураження придатків матки. Внезок же інфікованості токсоплазмами в характеристику сальпінгоофориту складає всього 4,6 % ($p = 0,728$).

Разом з тим, інфікування *T. gondii* усе ж накладає свій відбиток на перебіг цього запалення. Зокрема, за умови такої інвазії модифікується больовий синдром – достовірно частіше біль у животі іррадіює у крижі та розвивається тазовий плексит. Враховуючи величезне соціальне значення жіночого безпліддя чи невиношування вагітності, не варто скидати з рахунку й можливий вплив ЛФ ХСТ на формування такого стану.

Загострення хронічного тубуло-інтерстиціального нефриту супроводжувалося низкою загальноклінічних симптомів (підвищенням температури тіла до фебрильних цифр, проливним потом, артралгіями та міалгіями, болем голови, інколи запамороченням, нудотою та блюванням) і місцевих симптомів (болем

і напруженням м'язів у поперековій ділянці, дизурією, ніктурією, полакіурією, імперативним сечовипусканням). Лабораторні дослідження засвідчували лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ; лейкоцитурію, протеїнурію, іноді мінімальну еритроцитурію та кристалурію.

При ультразвуковому дослідженні виявляли асиметричні зміни розмірів нирок, розширення та деформацію чашково-мискової системи, зменшення товщини паренхіми (як вогнищового, так і тотального характеру), відсутнє чітке диференціювання синусу від паренхіми.

Аналіз результатів обстеження хворих виявив деякі відмінності у частоті симптомів в інфікованих токсоплазмами осіб, порівняно з пацієнтами без ЛФ ХСТ.

Основною скаргою усіх хворих на хронічний тубуло-інтерстиціальний нефрит був біль у попереку, що закономірно посилювався при перевірці симптому Пастернацького. У кожного такого пацієнта виявляли «запальні» зміни загального аналізу крові та сечі. УЗД завжди засвідчувало розширення та деформацію чашково-мискової системи і зменшення товщини паренхіми нирок.

Дуже частими симптомами були дизурія – $(92,3 \pm 3,7) \%$, ніктурія – $(96,2 \pm 3,7) \%$, а також відсутність чіткого сонографічного диференціювання синусу від паренхіми нирок – $(90,4 \pm 4,1) \%$.

Майже постійними були загальноінфекційні прояви – підвищення температури тіла, болі у м'язах і суглобах, біль голови. Причому осіб, інфікованих *T. gondii*, артралгії і/чи міалгії турбували значно частіше $(75,8 \pm 7,5) \%$, ніж хворих без ЛФ ХСТ $(42,1 \pm 11,3) \%$ ($p < 0,05$).

Оцінка показників загального аналізу крові й сечі, а також даних УЗД показала відсутність статистично достовірних відмінностей у групах обстежених.

Це підтверджує провідне значення хронічної бактерійної інфекції у формуванні клінічної картини пієло-нефриту і характеру перебігу хвороби.

Статистичний аналіз не виявив значущих кореляцій між наявністю клінічних проявів та їх яскравістю, наявністю латентного токсоплазмозу і концентрацією специфічних антитіл класу IgG до токсоплазм. Цей факт дає додаткове підтвердження того, що при розвитку хронічного тубуло-інтерстиціального нефриту наявність інфікованості токсоплазмами не має значущого впливу на особливості його перебігу.

Висновки

1. Латентна форма хронічної стадії токсоплазмозу не має значущого впливу на якість життя пацієнтів.

2. ЛФ ХСТ не має негативного впливу на перебіг ХВГ, однак для ХГВ, що перебігає на тлі ЛФ ХСТ, ха-

рактарні менша частота виявлення активної вірусної реплікації за даними ПЛР, а також більша частота мікрополіаденіту і дискінезії жовчовивідних шляхів, ніж при моноінфекції збудниками вірусних гепатитів.

3. Інфікування токсоплазмами призводить до зростання ступеня тяжкості ДЖШ. Латентний токсоплазмоз є фактором, який сприяє розвитку передусім гіпокінетичного типу ДЖШ.

4. Встановлена пряма позитивна кореляція між інфікованістю токсоплазмами і розмірами печінки та вираженістю мікрополіаденіту ($r=0,36-0,42$).

5. ЛФ ХСТ не має статистично достовірного впливу на частоту клінічних проявів Нр-позитивної виразки шлунку, а вони залежать від тяжкості виразкової хвороби.

6. Попри відсутність значущого впливу інфікованості токсоплазмами на тяжкість сальпінгофориту та його перебіг, інфікування *T. gondii* усе ж модифікує больовий синдром – достовірно частіше біль у животі іррадіює у крижі та розвивається тазовий плексит.

7. Осіб, інфікованих *T. gondii*, частіше ($p<0,05$) турбують артралгії і/чи міалгії, що якоюсь мірою «демаскує» клінічну латенцію токсоплазмозної інвазії.

Література

1. A preliminary study of the frequency of focal neurological deficits in HIV/AIDS patients seropositive for *Toxoplasma gondii* IgG in Lagos, Nigeria / O.O. Oshinaike, N.U. Okubadejo, F.I. Ojini, M.A. Danesi // Nig. Q. J. Hosp. Med. – 2010. – Vol. 20, N 3. – P. 104-107.
2. Unusual manifestation of cutaneous toxoplasmosis in a HIV-positive patient / [M.Y. Fong, K.T. Wong, M. Rohela et al.] // Trop. Biomed. – 2010. – Vol. 27, N 3. – P. 447-450.
3. Tawfeek G.M. Prophylactic efficacy of recombinant IL-12, clindamycin alone or in combination against experimental reactivated toxoplasmosis / G.M. Tawfeek, N.M. Oteifa, M.A. Mustafa // J. Egypt. Soc. Parasitol. – 2011. – Vol. 31, N 3. – P. 853-866.
4. Cerebellar toxoplasmosis in HIV/AIDS infant: case report and review of the literature / [K. Ibebiuke, L. Mantanga, O. Emelele et al.] // Neurol. Sci. – 2012. – Vol. 6. – P. 41-61.
5. Казанцев А.П. Токсоплазмоз / А.П. Казанцев. – Л.: Медицина, 1990. – 170 с.
6. Comparacion de la frecuencia de alteraciones electrocardiograficas en grupos de personas aparentemente sanas con serologia positiva para enfermedad de Chagas, para toxoplasmosis o para ambas parasitosis / [H. Schenone, M.C. Contreras, P. Salinas et al.] // Bol. Chil. Parasitol. – 2003. – Vol. 48, N 3-4. – P. 33-39.
7. Mandell G.L. Principles and Practice of Infectious Diseases / G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. – 6th ed, New York, NY: Churchill Livingstone, 2004. – 4540 p.
8. Endomyocardial fibrosis: pathological and molecular findings of surgically resected ventricular endomyocardium / [S.D. Iglezias, L.A. Benvenuti, F. Calabrese et al.] // Virchows Arch. – 2008. – Vol. 453, N 3. – P. 233-241.
9. Carruthers V.B. Host cell invasion by the opportunistic pathogen *Toxoplasma gondii* / V.B. Carruthers // Acta Trop. – 2002. – Vol. 81, N 2. – P. 111-122.
10. *Toxoplasma gondii* Infection in the United States: Seroprevalence and risk factors / [J.L. Jones, D. Kruszon-Moran, M. Wilson et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 154, N 4. – P. 357-365.
11. Toxoplasmosis: a global threat / [J.M. Furtado, J.R. Smith, R. Belfort Jr. et al.] // J. Glob. Infect. Dis. – 2011. – N 3. – P. 281-284.
12. Food-related illness and death in the United States / [P.S. Mead, L. Slutsker, V. Dietz et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 5, N 5. – P. 1-24.
13. Abgrall S. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era / S. Abgrall, C. Rabaud, D. Costagliola // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 33, N 10. – P. 1747-1755.
14. Evaluation of the immune response induced by DNA vaccine cocktail expressing complete SAG1 and ROP2 genes against toxoplasmosis / [K. Hoseinian Khosroshahi, F. Ghaffarifar, S.D'Souza et al.] // Vaccine. – 2011. – Vol. 4, N 29. – P. 778-783.
15. Immune response and protective efficacy against homologous challenge in BALB/c mice vaccinated with DNA vaccine encoding *Toxoplasma gondii* actin depolymerizing factor gene / [J. Li, X. Huang, G. Zhang et al.] // Vet. Parasitol. – 2011. – Vol. 179, N 1-3. – P. 1-6.
16. Васильева И.С. Врожденный токсоплазмоз (риск развития, профилактика): автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.С. Васильева. – СПб, 2002. – 22 с.
17. Сучасна діагностика та етіотропне лікування токсоплазмозу у вагітних: Метод. реком. / А.М. Бондаренко, В.С. Копча. – Київ: Мінерал АГН України, 2010. – 66 с.
18. Protective effect of DNA-mediated immunization with liposome-encapsulated GRA4 against infection of *Toxoplasma gondii* / [R. Chen, S.H. Lu, Q.B. Tong et al.] // J. Zhejiang. Univ. Sci. B. – 2009. – Vol. 10, N 7. – P. 512-521.
19. Munoz M. Immunology of *Toxoplasma gondii* / M. Munoz, O. Liesenfeld, M.M. Heimesaat // Immunol. Rev. – 2011. – Vol. 240, N 1. – P. 269-285.
20. Increased risk on traffic accidents with latent toxoplasmosis: a retrospective case-control study / [J. Flegr, H. Havlicek, P. Kodym et al.] // BMC Infect. Dis. – 2002. – Vol. 2, N 11. – P. 211-218.
21. Оценка функционального состояния и работоспособности больных хроническим токсоплазмозом / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Буланьков, А.П. Казанцев, В.В. Васильев // Воен.-мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 57-62.
22. Калитин А.В. Эпидемиологические и иммунологические аспекты токсоплазмоза в группах высокого риска: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.В. Калитин. – Омск, 2007. – 22 с.

MANAGEMENT SOME OF INFECTIOUS DISEASES AT THE LATENT MOTION FORM OF CHRONIC TOXOPLASMOSIS

I.V. Lipkovska

SUMMARY. As a result of patients inspection, infected by toxoplasmas, it is set that actually the

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

latent form of toxoplasmosis chronic stage (LF TCS) does not have a meaningful influence on quality of patients life.

LF TCS does not have a negative influence on chronic viral hepatitis duration, however for chronic hepatitis B, that runs across on a background of LF TCS, are characteristic less frequency of active viral replication exposure, and also higher frequency of micropoliadenitis and biliary dyskinesia (BD), than at monoinfection by the causative agents of viral hepatitis.

It is set that infection by toxoplasms resulted in the increasing of BD severity. Latent toxoplasmosis is a factor which assists for the development foremost hypokinetic type of BD.

It is educed that LF TCS does not have statistically reliable influence on frequency of Hp-positive gastric ulcer clinical displays and they depend of ulcerous illness severity.

*Without regard to absence of meaningful influence of toxoplasms infection on salpingoforitis severity and duration, infecting by *T. gondii* however modifies a pain syndrome – for certain more frequent a stomach-ache irradiates in loin and pelvic plexitis develops.*

Key words: *latent form of toxoplasmosis chronic stage, chronic viral hepatitis, biliary diskinesia, ulcerous illness of stomach, adnexitis, tubul-interstitial nephritis.*

Отримано 23.01.2014 р.

© Васильєва Н.А., Жияєв М.М., Гвоздецький А.В., Орел М.М., 2014
УДК 618.33-022

Н.А. Васильєва, М.М. Жияєв, А.В. Гвоздецький, М.М. Орел **ВНУТРІШНЬОУТРОБНІ ІНФЕКЦІЇ: ПАРАЛЕЛІ** **ПРЕНАТАЛЬНОГО УЗД І ПАТОМОРФОЛОГІЧНОГО** **ДОСЛІДЖЕННЯ**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, обласний перинатальний центр «Мати і дитина», обласне дитяче патологоанатомічне бюро

Проаналізовано вплив TORCH-інфекцій на перебіг вагітності, зіставлено дані пренатального УЗД з результатами оперативного втручання у новонароджених, а у випадку перинатальної смерті – патоморфологічного дослідження. Реактивацію TORCH-інфекцій при ante- і постнатальній смерті новонароджених встановлено у 78,4 % вагітних. 80 % вроджених вад розвитку плода виявлено лише під час патоморфологічного дослідження перинатальних втрат. Вроджені вади розвитку (ВВР) дитини з реактивацією TORCH-інфекцій у матері не пов'язані. Критеріями ультразвукового сканування, які б свідчили про реактивацію TORCH-інфекцій у матері й потребували їх терапевтичної корекції, можуть бути гідрофільність тканин мозку, гідроторакс (асцит), гіперехогенність кишечника плода.

Ключові слова: *TORCH-інфекції, пренатальне УЗД, перинатальні втрати, вроджені вади розвитку плода.*

Перебіг вагітності, розвиток ембріону і плода великою мірою залежать від перинатальних інфекцій [1], однак дані літератури з цього приводу дуже суперечливі. Недостатньо уваги приділяється з'ясуванню ролі ультразвукового дослідження в діагностиці патології вагітності та прогнозуванні антенатальної смерті плодів [2, 3]. Коректна оцінка чутливості УЗД-скринінга передбачає ретельний збір результатів «зворотного зв'язку», тобто відомостей про завершення вагітності у жінок, які проходили ехографічне дослідження під час вагітності [2].

Мета дослідження: вивчити вплив TORCH-інфекцій на перебіг вагітності, зміни УЗД і їх роль у діагностиці передчасного переривання вагітності, вад розвитку та прогнозуванні антенатальної загибелі плодів; зіставити дані пренатального УЗД з результатами оперативного втручання у новонароджених, а у випадку перинатальної смерті – патоморфологічного дослідження.

Пацієнти і методи

Проаналізовано перебіг вагітності у 40 жінок віком від 22 до 41 року, що знаходились під спостереженням у Тернопільському обласному перинатальному центрі «Мати і дитина», в яких при УЗ-дослідженні виявлено різні відхилення від норми. 35 вагітностей завершилось передчасно. Три новонароджених було вдало прооперовано з приводу вроджених вад розвитку, в 30 випадках констатовано антенатальну загибель плодів, 7 дітей померло в терміни від 4-ої до 48-ої доби життя.

Жінки були обстежені на TORCH-інфекції, діагноз встановлювали на підставі даних серологічного обстеження на токсоплазмоз, цитомегаловірусну і герпетичну інфекції, хламідіоз, мікоплазмоз, уреаплазмоз, краснуху; застосовували ІФА з визначенням антитіл класів IgM, IgG щодо відповідних збудників; при антенатальній загибелі плодів діагноз підтверджували характерними гістологічними даними.

Під час вагітності жінкам проводилися УЗД згідно наказу МОЗ України № 417 від 15 липня 2011 р. (I обстеження – в 11 тиж.+1 день до 13 тиж.+6 днів, II – від 18 до 20 тиж.+6 днів, а також за показаннями – в більш пізні терміни вагітності). Строки проведення УЗД також залежали від того, коли вагітну було взято на облік.

Статистичну обробку матеріалу проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

Із числа обстежених 40 жінок перша вагітність була у 14, в інших – II-VIII. У 26 жінок було 69 попередніх вагітностей, з них патологічних 34 (49,3 %), у тому числі позаматкова вагітність – 3, передчасні пологи 7, викидні – 15, аборти – 7, по 1 випадку анте- і постнатальної загибелі.

За даними УЗД, у цій групі вагітних у різні терміни виявлено неблагополуччя з боку плаценти у 29 (72,5 %) жінок, переважно гіперплазію плаценти – у 26 (65,0 %) жінок і в 3 (7,5 %) – її гіпоплазію, яка у 2 випадках на час останнього УЗД також перетворилась на гіперплазію (обидва дослідження проведено в термін 26 тиж., констатовано смерть плодів). Одноразово зареєстровано ущільнення плаценти (2), розширення міжворсинчастих просторів (6), передчасне старіння плаценти (15), кістозні утвори (1) і петрифікати в плаценті (6).

Що стосується стану навколоплодових вод, то дещо частіше реєструвалось багатоводдя – у 17 (42,5 %), маловоддя у 12 (30,0 %), у тому числі в 5 випадках – зміна багатоводдя на маловоддя аж до відсутності вод. Води характеризувались як дисперсні (у 7 випадках), густі (2), мутні (1).

Констатовані також зміни з боку плода у 17 (42,5 %) жінок (за 23 позиціями, деякі у комбінаціях), що дозволило запідозрити вроджені вади розвитку (ВВР): серця у 4 (кардіомегалія, розширення передсердь, зміщення осі серця, тетрада Фалло, зменшення частоти серцевих скорочень плода до 43 за 1 хв), нервової системи – у 3 (аненцефалія, множинні спинномозкові кили, зміщення мозочка), патологію розвитку кісткового скелету – у 3 (деформація кісток черепа, долихоцефалічна форма голівки плода, подвоєний контур голівки); шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – гіперехогенність кишечника чи розширення його петель – у 7; гігантська гідрома шиї (1), збільшення нирки з пієлоектазією (1). Крім того, у 3 випадках відмічено гідрофільність тканин мозку, асцит (4), гідроторакс (3) і навіть рідину в калитці (1), гепатомегалію (1), обвиття пуповини навколо шиї (1). Під час УЗД в 11 плодів констатовано синдром затримки розвитку плода (СЗРП), у 4 випадках констатована смерть плода.

Проведено зіставлення результатів УЗД, отриманих при динамічному спостереженні під час вагітності, з даними патологоанатомічного дослідження. Смерть плодів діагностовано в термін 24-28 тижнів – у 8 випадках (26,7 %), в 29-32 тижнів – в 8 (26,7 %), в 33-36 тижнів – у 9 (30,0 %), в 37-40 тижнів в 5 (16,6 %) випадках; діти, які народились живими, померли через 4 дні (1 – рання постнатальна смертність), 7-17 днів (5 – період новонародженості) і 48 днів (1).

За даними автопсії в 10 плодів встановлено вади розвитку, часто у різноманітних комбінаціях. ВВР серця підтверджено даними автопсії у 2 із 4 випадків, що були запідозрені. Дані щодо ВВР ЦНС співпали у 2 випадках (аненцефалія і спинномозкова кила), додатково виявлено *spina bifida* (1) і внутрішню гідроцефалію (1). Що стосується патології шлунково-кишкового тракту, то для гіперехогенності кишечника (3) жодного гістологічного підґрунтя не було, проте під час автопсії в інших плодів виявлено серйозні вади – діафрагмальна кила з транслокацією органів черевної порожнини в грудну (1) і гастрошиз з частковою евентрацією кишечника (1). ВВР опорно-рухового апарату – гіпоплазію грудної клітки, клишоногість, «заячу губу», «вовчу пащу» – виявлено лише при розтині мертвнонародженої дитини, як і ВВР легень (3) і гідронефроз (1). Таким чином, 12 із діагностованих 15 (80 %) ВВР виявлено тільки при патологоанатомічному дослідженні. Гіперехогенний кишечник, за даними літератури [4], може бути маркером вроджених і спадкових захворювань, інфекційного ураження, інших патологічних станів тощо.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дані літератури [2] також свідчать про неповне виявлення вроджених вад розвитку плода методом УЗД під час вагітності – у цілому, патологоанатоми дають додаткову до УЗД інформацію про аномалії розвитку внутрішніх органів плода в 41-50 % випадків; це може бути пов'язано з недостатньою компетентністю лікарів, діагностичними можливостями апаратури, яка застосовується, тощо.

Визначення гідрофільності тканин мозку плода на УЗД відповідало за секційними даними в 3 випадках з 4 наявності енцефаліту (як морфологічний прояв внутрішньоутробної інфекції – ВУІ), гідроторакс – пневмонії. Гіперехогенність кишечника також виявлялась за наявності ВУІ. Тобто, вказана УЗД симптоматика може служити критерієм обґрунтування ВУІ.

Із 7 дітей, які народились живими (усі недоношені) і померлі, при патанатомічному дослідженні додатково в 1 випадку виявлено ВВР підшлункової залози, у 2 – аплазію вилочкової залози, ще в 1 – фібротомію міокарда.

Крім того, 3 дитини, також недоношені, в ургентному порядку за клінічними показаннями прооперовані в першу добу життя. Пренатальне УЗД у них вказувало на можливість патології ШКТ – гіперехогенність кишечника (2), петлі кишечника чітко не проглядались (1). Під час оперативного втручання у 2 дітей підтверджено діагноз ВВР кишечника: в одній – атрезію дванадцятипалої кишки, у другій – високу атрезію прямої кишки. У третьої дитини виявлено виразково-некротичний ентероколіт з перфорацією товстої кишки і перитонітом.

Під час патологоанатомічного дослідження TORCH-інфекції встановлено у 19 із 30 (63,3 %) мертворождалих і всіх 7 померлих дітей. Серологічне обстеження матерів на TORCH-інфекції під час вагітності у 20 із 23 обстежених показало помірну активність процесу – вміст IgG до цитомегаловірусу був підвищеним у 13-21 раз проти контролю, до вірусу простого герпесу I/II – у 5-16 разів, до токсоплазм – у 8-28 разів; визначено також випадки хламідіозу (3), трихомоніазу (1), мікоплазмозу (2), сифілісу (1), Z-21 (1). Крім того, у 16 випадках наявність збудників TORCH-інфекцій була підтверджена паралельно в гістологічному матеріалі мертворождалих дітей, навіть при серонегативності матерів (3 випадки). У 7 жінок під час вагітності була ГРВІ, що можна вважати за один з клінічних критеріїв («масок») реактивації TORCH-інфекцій. Реактивацію TORCH-інфекцій виявлено і у всіх 3 матерів прооперованих дітей.

Проведений аналіз показав, що частота виявлення патології плаценти і навколоплодових вод у вагітних як з встановленою реактивацією TORCH-інфекцій, так

і без такої, була практично однаковою – відповідно 83,3 проти 71,4 % (плацента) та 75,0 проти 71,4 % (води) ($p>0,05$). 10 дітей (6 мертворождалих, 3 померлих і 1 оперований) з ВВР були від 31 матері, в яких спостерігалась реактивація TORCH-інфекцій (32,2 %), і 6 (5 мертворождалих і 1 оперований) – від 8 (75,0 %) серонегативних ($p<0,05$), тобто зв'язок між ними зворотний. Відомо, що ВВР плода виникають у першому триместрі вагітності під впливом будь-яких негативних чинників, які порушують нормальну закладку і розвиток тканин і органів зародка, найчастіше це генетичні дефекти – як спадкові, так і набуті порушення ембріогенезу під впливом несприятливих факторів довкілля – іонізуючого опромінення, токсичних хімічних речовин, у т.ч. деяких ліків, алкоголю, нікотину, тератогенних інфекцій тощо [5, 6].

Таким чином, за симптоми ультразвукового сканування, які б свідчили про реактивацію TORCH-інфекцій і потребували її терапевтичної корекції, можуть бути признані гідрофільність тканин мозку, гідроторакс (асцит), гіперехогенність кишечника плода.

Висновки

1. Реактивація TORCH-інфекцій, за даними серологічного дослідження жінок і результатами патоморфологічного дослідження при ante- і постнатальній смерті новонароджених, реєструється у 78,4 % вагітних.

2. Вроджені вади розвитку дитини не пов'язані з реактивацією TORCH-інфекцій у матері під час вагітності.

3. Більшість ВВР плода не виявляється при пренатальному УЗД, а реєструється під час патоморфологічного дослідження мертворождалої дитини.

4. Критеріями ультразвукового сканування, які б свідчили про реактивацію TORCH-інфекцій у матері і потребували їх терапевтичної корекції, можуть бути визнані гідрофільність тканин мозку, гідроторакс (асцит), гіперехогенність кишечника плода.

Література

1. Перинатальные инфекции / [Н.И. Жильев, Н.А. Васильева, Н.Н. Жильев и др.]. – Тернополь: Підручники і посібники, 2011. – 320 с.
2. Юдина Е.В. Основы пренатальной диагностики / под ред. Е.В. Юдиной, М.В. Медведева. – М.: РАУЗДПГ, Реальное время, 2002. – 184 с.
3. Стрижаков А.Н. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике / А.Н. Стрижаков, А.Т. Бунин, М.В. Медведев. – М.: Медицина, 1990. – 239 с.
4. Медведев М.В. Перинатальные исходы при эхографических маркерах врожденной и наследственной патологии. 1. Гиперехогенный кишечник / М.В. Медведев, Е.В. Юдина, Е.В. Сыпченко, А.А. Морозова // Пренатальная диагностика. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 23-28.

5. Зарецкая Н. Врожденные пороки развития плода / Н. Зарецкая // 9 месяцев. – 2001. – № 11. – <http://www.9months.ru/press/11/8/>

6. Соколыхо Н. – <http://www.baby.ru/sp/544254/blog/post/9025933/>

INTRAUTERINE INFECTIONS: PARALLELS COMPARISON PRENATAL OF DATA ULTRASOUND AND PERINATAL PATHOMORPHOLOGICAL RESEARCH

N.A. Vasyliieva, M.M. Zhyliayev, A.V. Hvozdecky, M.M. Orel

SUMMARY. Were analyze of TORCH-infections in pregnancy women, prenatal ultrasound data have been compared with the results of surgery in neonates and in case of perinatal death by

pathomorphological study. In 78.4 % of pregnant women were found reactivation of TORCH-infections in the ante-and postnatal death of newborn. 80% of congenital malformations of the fetus revealed only during pathomorphological study of perinatal loss. Were not related reactivation of TORCH-infections in the mother with birth defects child. The criteria for ultrasonic scanning to indicate reactivation of TORCH-infections in the mother and need of therapeutic correction may be hydrophilic brain tissue, hydrothorax (ascites), bowel hiperehohennist fetus.

Key words: TORCH-infections, ultrasound, prenatal loss, congenital malformations of the fetus.

Отримано 22.08.2014 р.

© Шпікула Н.Г., Деркач С.А., Воронкіна І.А., Бідованець О.Ю., 2014
УДК 616.98-097:578.828.6-06:616-018.74

Н.Г. Шпікула, С.А. Деркач, І.А. Воронкіна, О.Ю. Бідованець

ГЕНІТАЛЬНІ ТА ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ЦЕРВІЦИТІВ, ЕРОЗІЙ І ДИСПЛАЗІЙ ШИЙКИ МАТКИ

Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина»,
ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»,
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Вивчено особливості спектру умовно-патогенної мікрофлори в мікробіоті уrogenітального каналу пацієнток з цервіцитами, ерозіями і дисплазіями шийки матки на тлі папіломавірусної інфекції. Встановлено, що дисбіоз у таких пацієнтів формується в 52,1 % випадків, при цьому у 38,8 % жінок відмічено помірний дисбіоз, у 13,3 % – виражений дисбіоз. Анаеробний тип дисбіозу верифіковано у 22,9 % хворих, аеробно-анаеробний – у 29,2 %. Найбільші концентрації в уrogenітальній мікробіоті становлять представники *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphiromonas spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp., Peptostreptococcus spp. Ureaplasma (Urealiticum parva)* при фонових і передракових процесах шийки матки верифікувалась у 23,8 % випадків, у діагностичних концентраціях – у

20,0 %, гриби роду *Candida spp.* – у 64,6 і 54,6 % пацієнтів відповідно.

Ключові слова: уrogenітальна мікробіота, папіломавірус людини, цервіцит, ерозія шийки матки, дисплазія шийки матки.

Впродовж багатьох років дослідниками обговорюється можливий зв'язок дисплазії шийки матки (ДШМ) з мікробіоценозом піхви, який є мікроекосистемою і відіграє дуже важливу роль в імунному захисті епітелію шийки матки [1, 2].

Так, предметом дискусії довгий час був вплив специфічної мікрофлори на розвиток патологічних процесів шийки матки, включаючи трихомонадну інфекцію і гарднерельоз [3]. Такі приклади, крім вірусу папіломи людини (ВПЛ), обговорювалися також

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

відносно блідої трепонеми, гонококів, хламідій, вірусу простого герпесу 2-го типу, цитомегаловірусу [4, 5].

Дані про стан мікрофлори піхви і шийки матки у хворих з цервікальними плоскоклетинними інтраепітеліальними ураженнями свідчать про наявність дисбактеріозу піхви, що проявляється в значному зниженні частоти виділення нормальних представників вагінального мікробіоценозу – лактобактерій і біфідобактерій – на тлі надмірного росту умовно-патогенної флори [6, 7].

За результатами інших досліджень, серед мікроорганізмів, що найчастіше виявляються у жінок з ДШМ, інтерес становлять *Gardnerella vaginalis*, *Candida species*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Chlamydia trachomatis* [8]. Наявність клітинних атипій у пацієнток з перерахованими інфекціями досягає 28 % [9, 10]. У той же час, як відмічено в літературі, у хворих з підозрою на онкогінекологічну патологію шийки матки бактерійний вагіноз виявляється достовірно частіше, ніж у практично здорових жінок [10; 11].

Зміни у складі нормальної мікрофлори сприяють зниженню резистентності колонізації та функціональної активності захисних бар'єрів організму до умовно-патогенної мікрофлори, яка може бути причиною патологічних зрушень, що призводять до ДШМ [12, 13].

У той же час досліджень, присвячених проблемам ураження шийки матки, – розвитку цервіцитів, ерозії і дисплазії шийки матки залежно від співвідношення облігатних, умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, на наш погляд, недостатньо.

Метою дослідження було вивчення стану мікрофлори піхви у жінок з цервіцитами, ерозіями шийки матки і дисплазіями на фоні папіломавірусної інфекції високого онкогенного ризику.

Пацієнти і методи

Робота є результатом комплексного обстеження 120 хворих репродуктивного віку з цервіцитами (Ц, 30 осіб), ерозіями (Е, 30 осіб) і легкою дисплазією (Д, 60 осіб) шийки матки на тлі наявності ВПЛ високого онкогенного ризику (16-ий і 18-ий тип). Контрольну групу (К) склали 30 практично здорових жінок. Вік обстежених коливався від 16 до 31 років, в середньому становлячи $(24,9 \pm 6,2)$ року, в контрольній групі – $(24,8 \pm 5,2)$ року, $p > 0,05$. Крім того, групи були гомогенними за соціальним статусом, частотою прийому оральних контрацептивів, кількістю пологів, частотою жінок, що курять. Критеріями виключення з дослідження були: наявність лейоміоми матки, синдрому полікістозних яєчників, ендометріозу, цукрового діабету.

Верифікацію ВПЛ 16 і 18 типів, хламідій, стану вагінального мікробіоценозу проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Використовували систему «Фемофлор-16» (Росія) [14] на ампліфікаторі ДТ-96 (Росія) в режимі реального часу. У всіх пацієнтів, включених у дослідження, визначали загальну бактерійну масу (ЗБМ), кількість лактобацил (ЛБ), анаеробів, аеробів, уреоплазм, грибів роду *Candida*, мікоплазм. Ступінь обсіменіння представляли у вигляді логарифмічної залежності [14].

Далі оцінювали стан вагінального мікробіоценозу за такою градацією: 1) нормоценоз; 2) помірний аеробно-анаеробний дисбаланс; 3) виражений аеробно-анаеробний дисбаланс; 4) аеробний дисбаланс; 5) анаеробний дисбаланс [14].

Статистичну обробку проводили за допомогою програми «Excel». Використовували методи варіаційної статистики, критерій χ^2 . Достовірними вважалися відмінності при $p < 0,05$ [15].

Результати досліджень та їх обговорення

Результати ПЛР показали наявність лактобактерій у вагінальному біотопі у 100 % пацієнток контрольної групи. У цій групі середній показник $\lg_{10}$ ЛБ склав $(6,17 \pm 0,14)$, тоді як у жінок основної групи варіював від $(2,71 \pm 0,50)$ (цервіцити) до $(5,00 \pm 0,34)$ (дисплазія), склавши в середньому $(4,01 \pm 0,18)$ ($p < 0,01$).

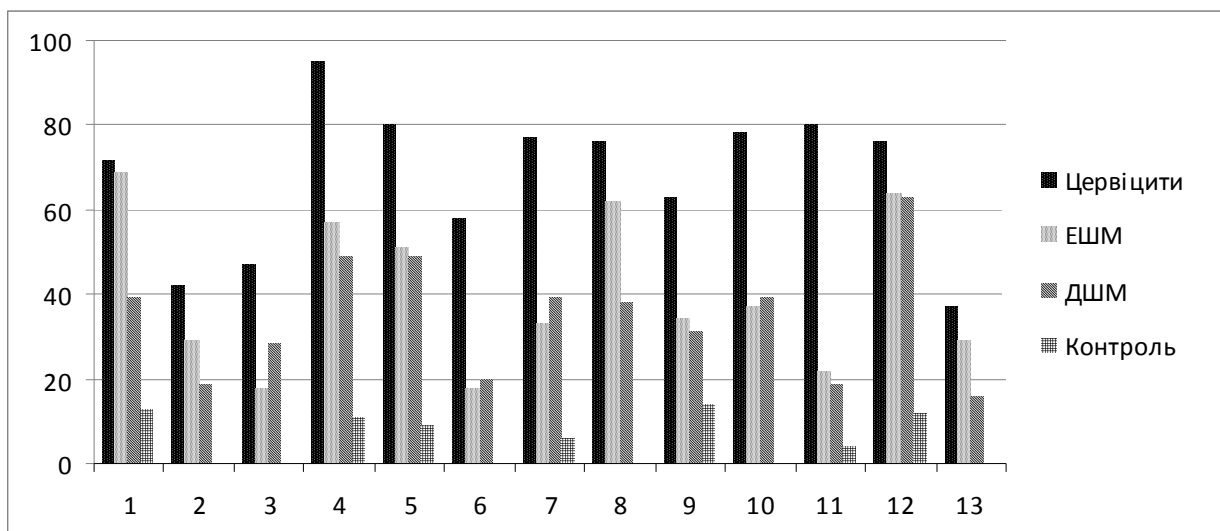
Серед обстежених пацієнток найбільшу кількість умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) верифіковано в групі з цервіцитами, при цьому переважали *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* (96,6 %), *Eubacterium spp.* (80,0 %), *Atopobium vaginae* (80,0 %) і *Peptostreptococcus spp.* (76,7 %) (мал. 1).

У жінок з ерозією шийки матки (ЕШМ) частіше виявлялися *Enterobacterium spp.* (70,0 %), *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.* (63,3 %), *Candida spp.* (63,3 %), а в групі з ДШМ – *Candida spp.* (63,3 %), *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* (50,0 %) і *Enterobacterium spp.* (38,9 %) (мал. 1).

При аналізі абсолютних концентрацій УПМ в урогенітальній мікробіоті, при цервіцитах переважали *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* $(4,15 \pm 0,33)$ $\lg$ КУО/г, *Eubacterium spp.* $(3,32 \pm 0,38)$, *Atopobium vaginae* $(3,19 \pm 0,32)$ і *Peptostreptococcus spp.* $(2,81 \pm 0,30)$; при ЕШМ – *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* $(2,67 \pm 0,50)$, *Eubacterium spp.* $(2,50 \pm 0,48)$, *Candida spp.* $(2,34 \pm 0,32)$ і *Enterobacterium spp.* $(1,87 \pm 0,36)$; при ДШМ – *Gardnerella vaginalis/*

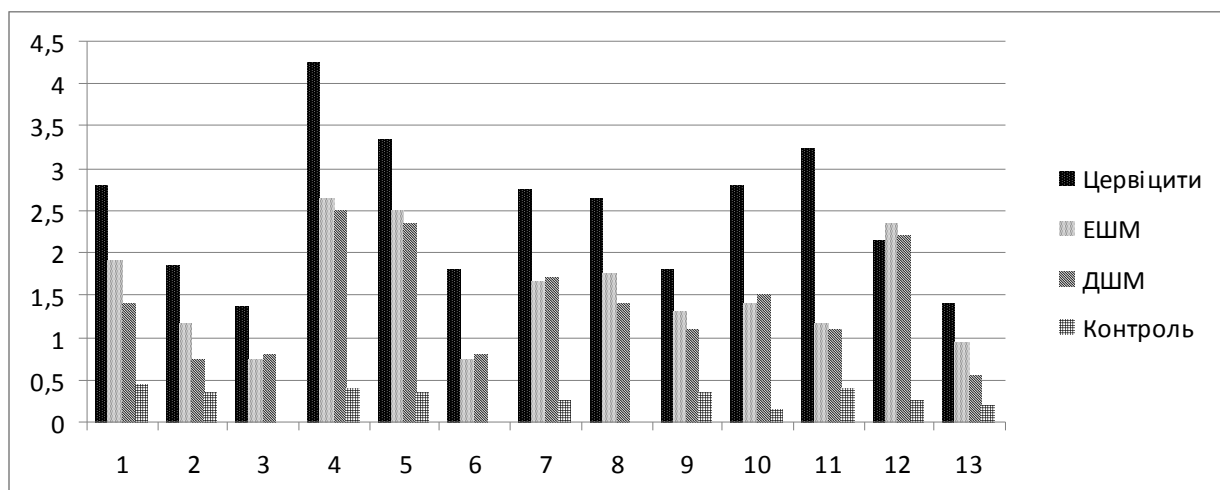
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Prevotella bivia/*Porphyromonas spp.* ($2,49 \pm 0,35$), ($2,13 \pm 0,21$) і *Enterobacterium spp.* ($1,36 \pm 0,27$) Ig КУО/г *Eubacterium spp.* ($2,33 \pm 0,32$), *Candida spp.* (мал. 2).



Мал. 1. Співвідношення УПМ в урогенітальній мікробіоті пацієнток досліджуваних груп.

Примітки (мал. 1, 2): 1 – *Enterobacterium spp.*; 2 – *Streptococcus spp.*; 3 – *Staphylococcus spp.*; 4 – *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.*; 5 – *Eubacterium spp.*; 6 – *Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.*; 7 – *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.*; 8 – *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*; 9 – *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*; 10 – *Peptostreptococcus spp.*; 11 – *Atopobium vaginae*; 12 – *Candida spp.*; 13 – *Ureaplasma (urealiticum+parva)*.

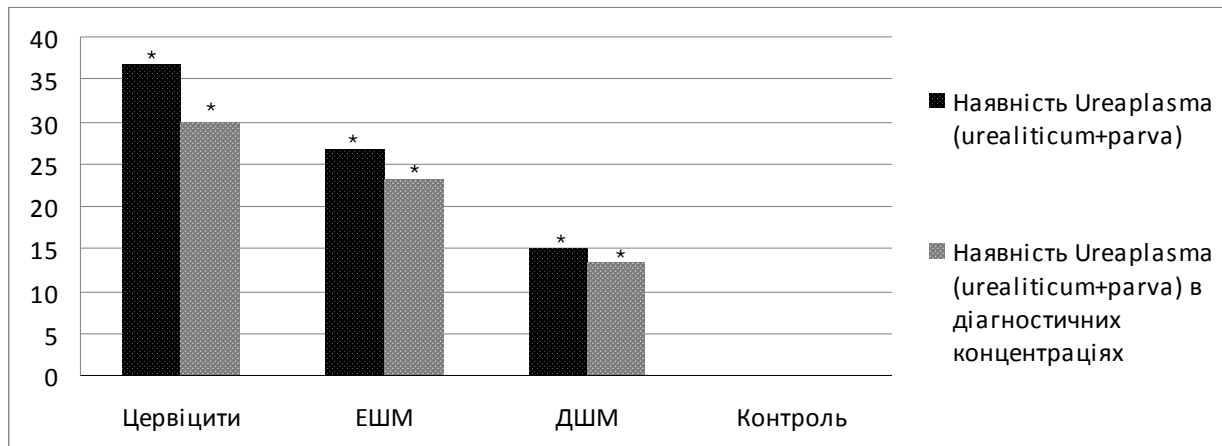


Мал. 2. Абсолютні показники видового розподілу УПМ в урогенітальній мікробіоті пацієнток досліджуваних груп, Ig КУО/г УПМ.

Ureaplasma (urealiticum parva) верифікувалась у пацієнток основної групи в 23,8 % випадків (порівняно з контролем $p < 0,01$), зокрема: з цервіцитами – в 36,7 % ($p < 0,05$), з ЕШМ – в 26,7 % ($p < 0,05$), при

ДШМ – в 15,0 % ($p < 0,05$) випадків. У діагностично значущих концентраціях відповідно – у 30,0 % хворих з цервіцитами ($p < 0,05$), в 23,3 % хворих з ЕШМ ($p < 0,05$) і у 13,3 % пацієнтів з ДШМ ($p < 0,05$, мал. 3).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

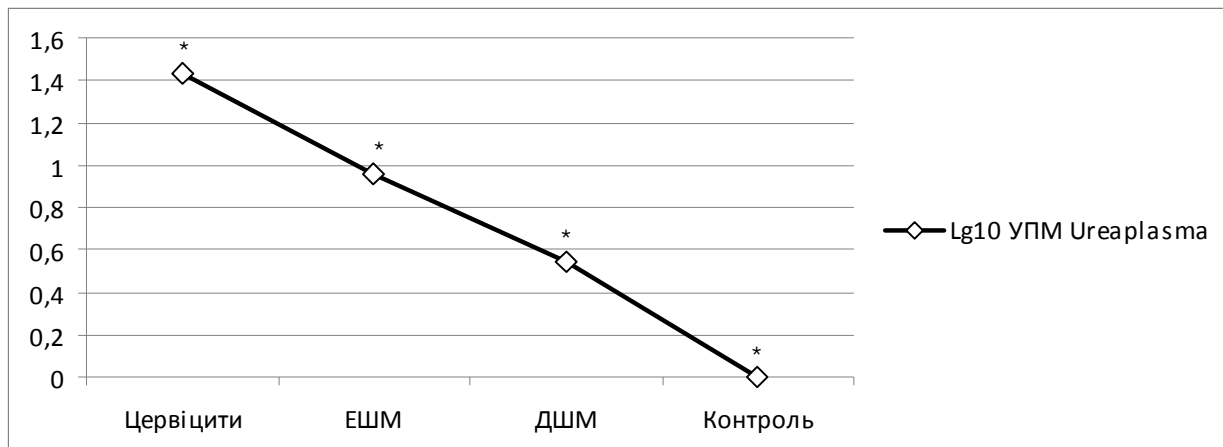


Мал. 3. Частота виявлення *Ureaplasma* (*urealiticum+parva*) загальна і в діагностично значущих концентраціях в урогенітальній мікробіоті пацієнток досліджуваних груп, Ig КУО/г.

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

Найбільші абсолютні концентрації в мікробіоті піхви *Ureaplasma* (*urealiticum parva*) серед пацієнтів основної групи спостерігалися при цервіцитах –

($1,43 \pm 0,38$) Ig КУО/г ($p < 0,05$), дещо менше – при ЕШМ ($0,96 \pm 0,31$) Ig КУО/г ($p < 0,01$), найменші, – при ДШМ ($0,54 \pm 0,19$) Ig КУО/г ($p < 0,05$, мал. 4).



Мал. 4. *Ureaplasma* (*urealiticum+parva*) в урогенітальній мікробіоті піхви пацієнток досліджуваних груп, Ig КУО/г УПМ.

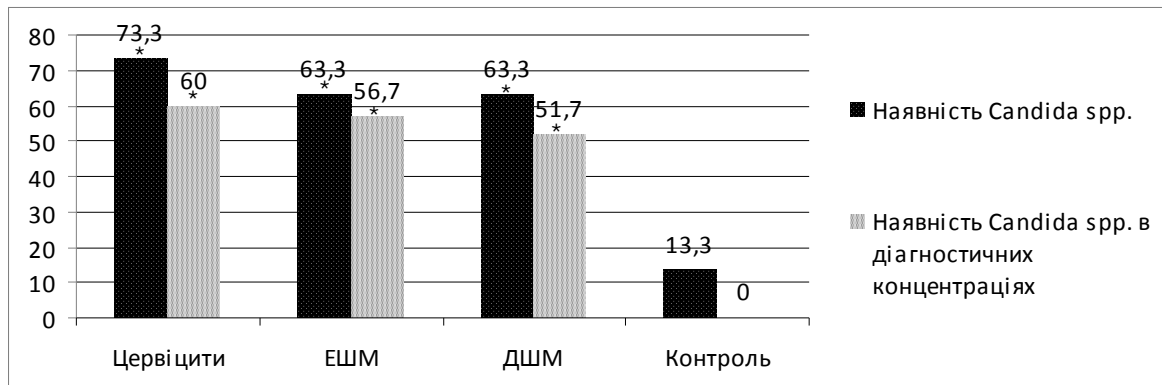
Примітка. * – статистично достовірна різниця з групою контролю ($p < 0,05$).

Гриби роду *Candida spp.* верифікувались у пацієнток основної групи в 64,6 % випадків ($p < 0,05$), зокрема при цервіцитах – в 73,3 %, ($p < 0,05$), в 63,3 % за наявності ЕШМ ($p < 0,05$) і ДШМ ($p < 0,05$) порівняно з 13,3 % групи контролю, у діагностично значущих концентраціях – у 60,0 % хворих з цервіцитами ($p < 0,05$), 56,7 % з ЕШМ ($p < 0,05$) і 51,7 % ($p < 0,05$) хворих з ДШМ (мал. 5).

Абсолютна концентрація грибів роду *Candida spp.* у мікробіоценозі пацієнток основної групи становила

($2,23 \pm 0,11$), $p < 0,05$, з найбільшими значеннями при цервіцитах – ($2,49 \pm 0,29$) ($p < 0,05$), найменшими – при ДШМ ($2,13 \pm 0,21$) ($p < 0,01$), проміжними значеннями – при ЕШМ ($2,28 \pm 0,32$) Ig КУО/г УПМ ($p < 0,01$).

Зміни спектру УПМ в мікробіоценозі урогенітального каналу призвели до формування дисбіозу у 51,3 % жінок основної групи, зокрема у 70,0 % пацієнток з цервіцитами, 50,0 % хворих з ЕШМ і 48,3 % пацієнток з ДШМ. У жодній групі не було зареєстровано аеробного дисбіозу. У свою чергу, найбільша



Мал. 5. Частота виявлення *Candida* spp. загальна і в діагностично значущих концентраціях в урогенітальній мікробіоті пацієнток досліджуваних груп, Ig КУО/г.

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

глибина анаеробного і аеробно-анаеробного дисбіозу зареєстрована в групі цервіциту. При цьому відмінності між групами ЕШМ і ДШМ були незначущими.

Висновки

1. Зміна спектру УПМ в урогенітальній мікробіоті пацієнток з патологією шийки матки на фоні папіломавірусної інфекції призводить до формування дисбіозу у 52,1 % жінок.

2. У жінок з фоновими і передраковими процесами шийки матки на фоні папіломавірусної інфекції помірний дисбіоз відмічений в 38,8 %, виражений – в 13,3 % випадків, анаеробний – в 22,9 %, аеробно-анаеробний – в 29,2 % випадків.

3. Найбільші концентрації в мікробіоценозі піхви пацієнток при цервіцитах, ерозіях і дисплазіях шийки матки на фоні папіломавірусної інфекції мають представники *Gardnerella vaginalis*/*Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Peptostreptococcus* spp.

4. При фонових і передракових процесах шийки матки *Ureaplasma (urealyticum parva)* верифікується в 23,8 % випадків, в діагностично значущих концентраціях – в 20,0 % ($p < 0,01$), гриби роду *Candida* spp. – в 64,6 і 54,6 % відповідно ($p < 0,01$).

Література

1. Lactobacillus-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and genital HIV viral load in African women / [H. Borgdorff, E. Tsvitvadze, R. Verhelst et al.] // ISME J. – 2014. – N 6. – P. 38-44.
2. The cervical microbiome over 7 years and a comparison of methodologies for its characterization / [B.C. Smith, T. McAndrew, Z. Chen et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – P. 44-45.
3. An association between *Trichomonas vaginalis* and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening / [G.B. Lazenby, P.T. Taylor,

B.S. Badman et al.] // Clin. Ther. – 2014. – Vol. 36, N 1. – P. 38-45.

4. Association of *Chlamydia trachomatis* with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents / [E. Samoff, E.H. Koumans, L.E. Markowitz et al.] // Amer. J. Epidemiol. – 2005. – Vol. 162, N 7. – P. 668-675.

5. Association of human papillomavirus infection with other microbial pathogens in gynecology / [M.Y. Zheng, H.L. Zhao, J.P. Di et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 45, N 6. – P. 424-428.

6. A retrospective study on cervical intraepithelial lesions of low-grade and undetermined significance: evolution, associated factors and cytohistological correlation / [C. Silva, E.C. Almeida, C. Cobo Ede et al.] // Sao Paulo Med. J. – 2014. – Vol. 132, N 2. – P. 92-96.

7. Association between aerobic vaginitis, bacterial vaginosis and squamous intraepithelial lesion of low grade / [M. Jahic, M. Mulavdic, A. Hadzimehmedovic et al.] // Med. Arh. – 2013. – Vol. 67, N 2. – P. 94-96.

8. Murta E.F. *Chlamydia trachomatis*, human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervical neoplasia / E.F. Murta // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 289, N 6. – P. 70-73.

9. Lie A.K. Occurrence of human papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia. A retrospective histopathological study of 317 cases treated by laser conization / A.K. Lie, F.E. Skjeldstad, B. Hagen // APMIS. – 2005. – Vol. 103, N 10. – P. 693-698.

10. Frequency and risk factors for prevalent, incident, and persistent genital carcinogenic human papillomavirus infection in sexually active women: community based cohort study / [P. Oakeshott, A. Aghaizu, F. Reid et al.] // Brit. Med. J. – 2012. – Vol. 344. – P. 41-48.

11. High frequency of genital human papillomavirus infections and related cervical dysplasia in adolescent girls in Belgium / [M. Merckx, I. Benoy, J. Meys et al.] // Eur. J. Cancer Prev. – 2014. – Vol. 23, N 4. – P. 288-293.

12. Detection and estimation of human papillomavirus viral load in patients with cervical lesions / [T. Rahman, S. Tabassum, M. Jahan et al.] // Bangladesh Med. Res. Counc. Bull. – 2013. – Vol. 39, N 2. – P. 86-90.

13. Interactions of *Streptococcus iniae* with phagocytic cell line / [F. Aamri, S. Remuzgo, F. Acosta et al.] // Microbes Infect.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

– 2014. – Vol. 14. – P. 76-78.

14. Анкирская А.С. Инфекции влагалища: лабораторная диагностика оппортунистических инфекций влагалища / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Consilium-medicum. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 26-28.

15. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

GENITAL AND PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS AS A RISK FACTOR OF CERVICITIS, EROSION AND CERVICAL DYSPLASIA

N.H. Shpikula, S.A. Derkach, I.A. Voronkina, O.Yu. Bidovanets

SUMMARY. The features of opportunistic bacterial spectrum in urogenital microbiota at patients with cervicitis, cervical erosion and dysplasia are presented in the article. It was set, that dysbiosis

forms in 52,1 % women, at that 38,8 % patients have moderate and 13,3 % patients have severe dysbiosis. Anaerobic type of dysbiosis was verified in 22,9 % women and in 29,2 % it was mixed aerobic-anaerobic type. *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphiromonas spp., Eubacterium spp., Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp., Peptostreptococcus spp.* were prevalent urogenital microbiota. *Ureaplasma (urealiticum parva)* was verified in 23,8 % patients and diagnostically meaningful it was in 20,0 %, *Candida spp.* was 64,6 and 54,6 % accordingly.

Key words: urogenital microbiota, human papillomavirus, cervicitis, cervical erosion, cervical dysplasia.

Отримано 17.09.2014 р.

© Малиш Н.Г., Чемич М.Д., 2014
УДК 616.34-002.191

Н.Г. Малиш, М.Д. Чемич

ДІАРЕЄГЕННІ ЕШЕРИХІОЗИ: ЗАХВОРЮВАНІСТЬ, ЕТІОЛОГІЧНИЙ ПЕЙЗАЖ, ФАКТОРИ РИЗИКУ

Медичний інститут Сумського державного університету

Здійснено ретроспективний епідеміологічний аналіз захворюваності на діареєгенні ешерихіози (2003-2013 рр.) та визначено сучасні епідеміологічні особливості, етіологічну структуру, сезонність, фактори ризику. Використані дескриптивні та аналітичні прийоми епідеміологічного методу дослідження, параметричні критерії статистики. Встановлено, що інцидентність на діареєгенні ешерихіози варіює у межах 1,7-5,4 на 100 тис. нас. та має тенденцію до зростання. В етіологічній структурі домінують ентероінвазивні ешерихії ($p < 0,05$). Встановлений кореляційний зв'язок між частотою виявлення проб молока і молокопродуктів, які не відповідають санітарно-бактеріологічним показникам, та інцидентністю на ешерихіози, спричинені ентероінвазивними *E. coli*.

Ключові слова: діареєгенні ешерихіози, ентероінвазивні *E. coli*, фактори ризику.

Протягом всього часу існування людства гострі кишкові інфекції (ГКІ) залишаються актуальною патологією, яка потребує постійного удосконалення профілактики, діагностики та лікування хворих. Незважаючи на величезний прогрес, який досягнуто у багатьох сферах людської діяльності, зупинити розповсюдження кишкових інфекцій навіть у високорозвинутих країнах не завжди вдається, про що свідчить недавній спалах ешерихіозу у країнах Європи, який призвів до людських втрат [1-3].

Діареєгенні ешерихіози (ДЕ) – група гострих інфекційних захворювань, які спричинюються діареєгенними ешерихіями і перебігають у формі гострого гастроентериту або гастроентероколіту різного ступеня тяжкості. У дітей питома частка *E. coli* у спектрі збудників ГКІ складає 15,1-29,9 % [4-6]. Серед госпіталізованих в інфекційний стаціонар для

дорослих частка пацієнтів, хворих на ешерихіоз, варіює у межах 1,7-2,3 % [7]. Прояви епідемічного процесу при ДЕ різноманітні і залежать у першу чергу від збудника [4, 8]. Ешерихіози, які спричиняються ентеротоксигенними *E. coli* (ЕТКП), реєструються головним чином у країнах, що розвиваються, тропічних і субтропічних регіонів [5, 9, 10]. Ешерихіози, етіологічними чинниками яких є ентеропатогенні та ентероінвазивні *E. coli* (ЕПКП і ЕІКП), зустрічаються в усіх кліматичних зонах [1, 11-13]. Ентерогеморагічні і ентероадгезивні *E. coli* (ЕГКП і ЕАКП) найчастіше спричиняють діарею у країнах Європи, Північної Америки, Японії [3, 14].

Ешерихіоз є антропонозом, однак накопичується все більше даних про циркуляцію діареєгенних ешерихій у тварин і птахів [10].

Кожний випадок виявлення ДЕ супроводжується лікувальними і протиепідемічними заходами. Однак багато теоретичних і практичних питань цієї проблеми лишаються недостатньо вивченими, особливо на регіональному рівні. Система епідеміологічного нагляду і контролю за ешерихіозами у сучасних умовах потребує удосконалення.

Мета роботи – визначити рівень захворюваності, сучасні епідеміологічні особливості, етіологічну структуру, сезонність, фактори ризику діареєгенних ешерихіозів у Сумській області.

Матеріали і методи

Проведений ретроспективний аналіз захворюваності на ДЕ у Сумській області за 2003-2013 рр. з вико-

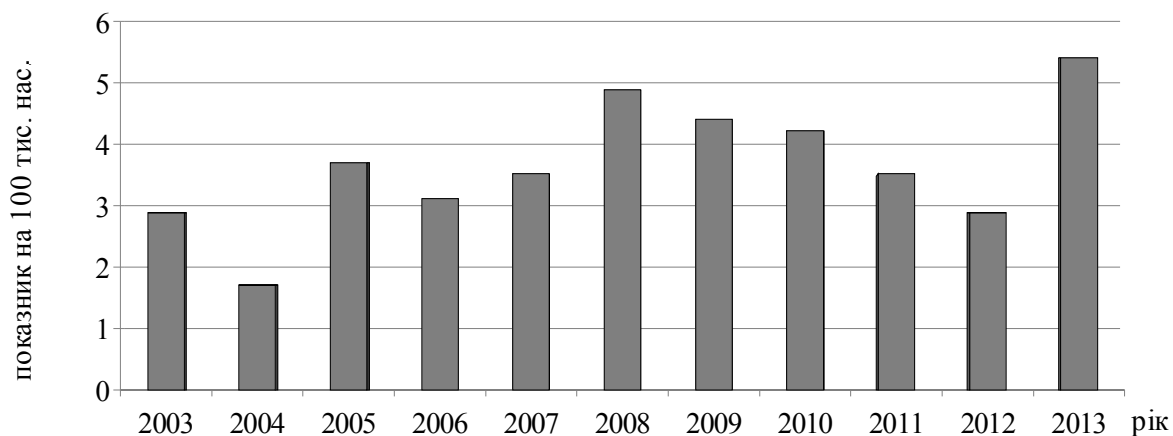
ристанням даних галузевої статистичної звітності (ф. 40-здоров) ГУ Державної санітарно-епідеміологічної служби у Сумській області (державна статистична звітність ф. № 1, місячна, державна статистична звітність ф. № 2).

Матеріалом для бактеріологічних досліджень слугували випорожнення пацієнтів. Було виділено та ідентифіковано 521 штам діареєгенних *E. coli*. Використані звіти бактеріологічних лабораторій лікувально-профілактичних закладів м. Суми та ДУ «Сумський обласний лабораторний центр Державної санітарно-епідеміологічної служби України».

Застосовували дескриптивні та аналітичні прийоми епідеміологічного методу дослідження. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з застосуванням параметричних (інцидентність, показник середнього темпу зниження ($T_{\text{зн.сер.}}$)/ зростання ($T_{\text{зр.сер.}}$) захворюваності, коефіцієнт кореляції, середня похибка коефіцієнту кореляції, коефіцієнт вірогідності, індекс і коефіцієнт сезонності) критеріїв статистики [15]. Отримані дані були проаналізовані за допомогою пакету C-STAT (OxfordStatistic).

Результати досліджень та їх обговорення

При проведенні ретроспективного епідеміологічного аналізу встановлено, що на сучасному етапі ДЕ належать до порівняно малопоширених інфекційних захворювань. Показники інцидентності у 2003-2013 рр. коливались у межах від 1,7 до 5,4 на 100 тис. нас. Максимально високий рівень був зареєстрований у 2013 р., мінімальний – у 2004 р. (мал. 1).



Мал. 1. Динаміка захворюваності на діареєгенні ешерихіози у Сумській області.

Частка ДЕ у структурі ГКІ зросла у 2013 р. порівняно з 2003 р. в 1,9 разу і варіювала від 0,9 до 3,1 %. Водночас ймовірно, що офіційні показники не відображали реальної епідеміологічної ситуації щодо

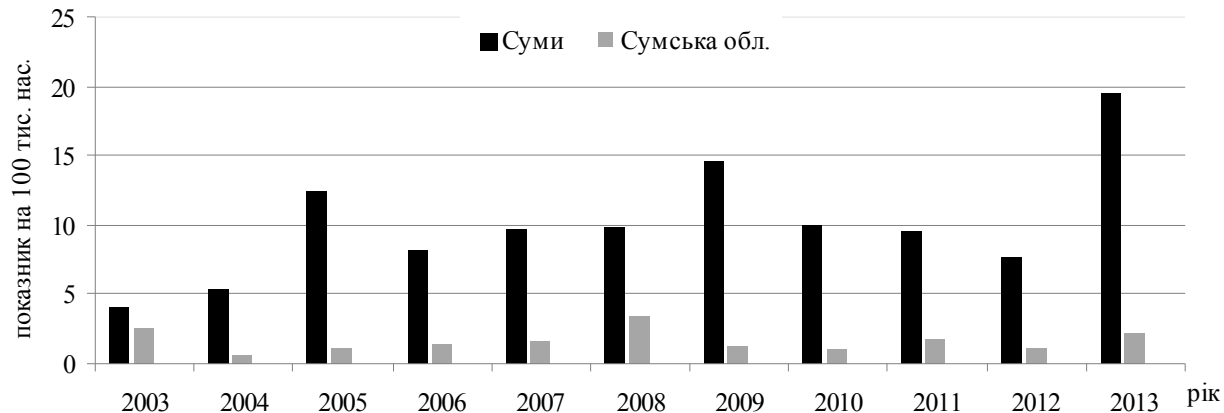
захворюваності, оскільки загальновідомо, що передача ешерихій особливо інтенсивно відбувається у вигляді субінфекційних доз, які не спричиняють маніфестні прояви захворювання, однак забезпечують їх

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

надзвичайно широку дисемінацію серед населення. Опубліковані дані закордонних дослідників свідчать, що частота виділення ЕІКП, ЕАКП та ЕПКП у здорових дітей, які на момент обстеження не спілкувалися з хворими на ГКІ, перевищувала показники виділення патогенних ешерихій у дітей, хворих на діарейні інфекції [8, 11].

У досліджуваному періоді захворюваність на ДЕ жителів м. Суми перевищувала ($p < 0,05$) інцидентність

жителів області (мал. 2). Епідемічний процес характеризувався помірною багаторічною тенденцією до зростання ($T_{зр.сер.} = +2,3 \%$) і малими циклами з характерними підвищеннями та спадами з періодом у 3 роки з незначною амплітудою. На території області, навпаки, епідемічна ситуація з ДЕ залишалася стабільною ($T_{зн.сер.} = -0,9 \%$).



Мал. 2. Динаміка захворюваності на діареєгенні ешерихіози жителів м. Суми і Сумської області.

На нашу думку, велика щільність населення, торгівля на вулицях, широке користування послугами закладів громадського харчування максимально сприяли активній циркуляції патогенних ешерихій у місті і виникненню захворювань.

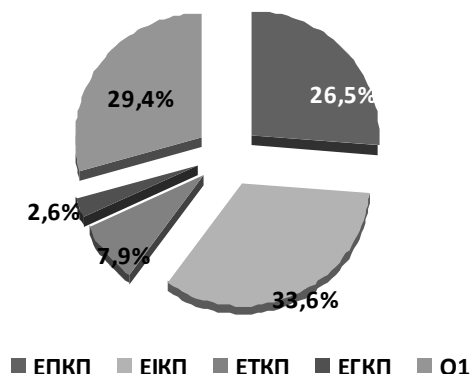
Відомо, що ешерихії за антигенною структурою є дуже різноманітним видом. Вважають, що недуга викликається певними різновидами, причому у різних антигенних представників *E. coli* є досить специфічна локалізація при розвитку патологічного стану, а також особливості при їх вегетації в організмі. Різні серогрупи і серотипи *E. coli* здатні викликати у людини як ГКІ, так і захворювання позакишкової локалізації [10, 16]. Однак у сучасних умовах доведено, що не можна сприймати це положення як абсолютне, ймовірно, різні антигенні варіанти кишкової палички можуть змінювати своє етіологічне значення [10].

Патогенні для людини *E. coli* відрізняються від ешерихій – представників нормальної мікрофлори кишечника наявністю генів вірулентності, плазмід і бактеріофагів. Це визначає особливості епідеміології, патогенезу та клінічних проявів ешерихіозів [17]. Однак дотепер лабораторна діагностика в Україні базується на обмеженому числі фенотипових тестів, які не дозволяють з упевненістю оцінити етіологічну значимість штамів ешерихій.

У сучасних умовах назріла необхідність поглибленого вивчення внутрішньовидової розмаїтості бактерій *E. coli*. Дослідники встановили, що *E. coli* O1 і O144 частіше виділяються від здорових осіб, ніж від хворих на ГКІ. Штами *E. coli* O1, не мають генів вірулентності діареєгенних ешерихій, а тому, за їх думкою, не можуть розглядатися як збудники ешерихіозів. Штами *E. coli* O144 гетерогенні за основним чинником патогенності ЕІКП, а саме за здатністю до інвазії. Ця серогрупа вміщує серовари, які спричиняють ГКІ у людей, а також серовари, в яких відсутні фактори патогенності діареєгенних ешерихій [4].

Нами встановлено, що у 2003-2013 рр. ДЕ були спричинені ЕІКП у $(33,6 \pm 2,1) \%$ випадків, серогрупою *E. coli* O1 – у $(29,4 \pm 1,9) \%$, ЕПКП – у $(26,5 \pm 1,9) \%$. Частки кишкових ешерихіозів, викликаних ЕТКП і ЕГКП, були меншими і складали відповідно 7,9 і 2,6 % ($p < 0,05$) (мал. 3). При цьому, серед виділених *E. coli* домінували: ЕІКП – O144 і O143; ЕПКП – O111 і O142; ЕТКП – O20. ЕГКП були представлені лише серогрупою O26.

Згідно сучасних класифікацій діареєгенних кишкових паличок, серогрупа *E. coli* O1 не входить до переліку збудників колі-інфекції [16]. Доведено, що ця кишкова паличка найчастіше викликає ешерихіози у домашньої, дикої та декоративної птиці [9, 18, 19].



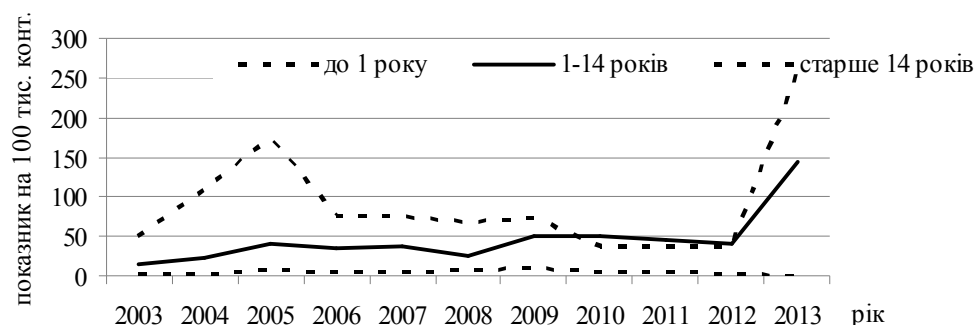
Мал. 3. Етіологічна структура діареєгенних ешерихіозів (2003-2013 рр.).

В Україні, у випадку виділення *E. coli* O1 від хворого на ГКІ, дані мікроорганізми вважаються етіологічним чинником недуги і підлягають реєстрації. За даними галузевої статистичної звітності, на Сумщині у 2003-2013 рр. кожний третій випадок ДЕ був спричинений серогрупою *E. coli* O1.

У досліджуваному нами періоді змінювалася і динаміка етіологічної структури ДЕ. Питома вага ЕІКП варіювала у межах від 9,3 до 61,4 %, серогрупи *E. coli* O1 – від 0 до 38,9 %, ЕПКП – від 16,9 до 39,6 %, ЕТКП – від 0 до 14,8 %, ЕГКП – від 1,7 до 14,0 %. Домінуючим етіологічним чинником ДЕ була *E. coli* O144 ($p < 0,05$).

Загальною ознакою усіх форм кишкових ешерихіозів є відсутність взаємозв'язку між захворюваністю і групами населення за професією чи родом занять. Однак інцидентність на ДЕ варіює у різних вікових групах населення [1, 4, 6].

Нами встановлено, що найвищою захворюваністю на ДЕ була у дітей віком до 1 року (коливання у межах 36,7-259,3 на 100 тис. контингенту). Інцидентність у даній віковій групі перевищувала захворюваність у дітей віком від 1 до 14 років у 2,2 разу, а в осіб старше 14 років – більш ніж у 20 разів (мал. 4).



Мал. 4. Динаміка захворюваності на діареєгенні ешерихіози різних вікових груп населення.

На нашу думку, цьому сприяло те, що у дітей грудного віку імунна система не сформована, а захист, який забезпечує кишкова флора, не настільки ефективний, як у дорослих.

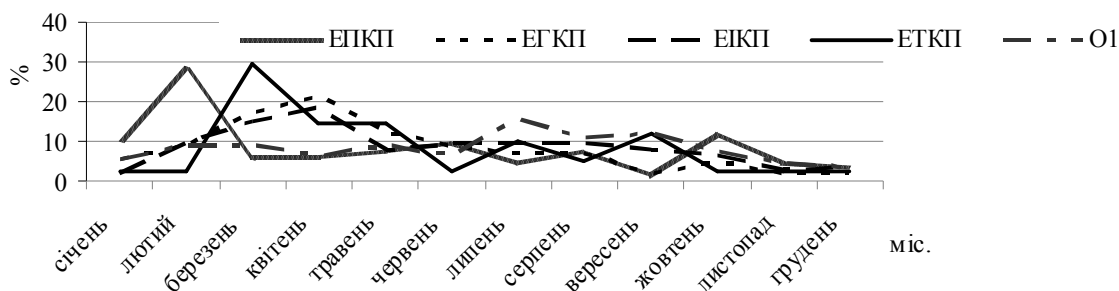
Слід зазначити, що в цілому у 2003-2013 рр. в осіб старше 14 років була виявлена помірна тенденція до зниження захворюваності на ДЕ ($T_{\text{зн}}^{\text{сер}} = -2,6 \%$); у малюків віком до 1 року – $T_{\text{зр}}^{\text{сер}} = +0,3 \%$; у дітей від 1 до 14 років спостерігалася виражена тенденція до зростання інцидентності ($T_{\text{зр}}^{\text{сер}} = +6,1 \%$).

Ознакою сезонності є концентрація захворюваності на короткому відрізку року, протягом якого реєструється понад 50 % випадків ГКІ. Як відомо, більшість діарейних інфекцій належить до сезонних захворювань, пік яких припадає на літній період [16, 20]. Причин такої сезонності декілька: влітку люди більше вживають овочів та фруктів, які не завжди ретельно вимиті, і харчові продукти (особливо м'ясо, молоко, риба) псуються швидше.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Річна динаміка захворюваності на ДЕ, викликані різними серогрупами *E. coli*, мала відмінності. Встановлено, що для кишкових ешерихіозів, викликаних ЕІКП, була притаманною весняно-літня сезонність ($K=68,6\%$, $I=2,2$), ЕТКП і ЕГКП – весняна (відповідно $K=57,1\%$, $I=1,3$ і $K=51,5\%$, $I=1,2$) (мал. 5). ДЕ, викликані ЕПКП, найчастіше реєстрували у лютому

(27,4 % випадків), жовтні (11,9 %), січні (10,4 %) та червні (9,6 %). Рівномірний розподіл захворюваності за місяцями року не був характерний і для колі-інфекції, викликаній штамом *E. coli* O1. Її питома частка, вище середнього показника, була встановлена у лютому, березні, травні, липні, серпні, вересні.



Мал. 5. Розподіл діареєгенних ешерихіозів за місяцями року (2003-2013 рр.).

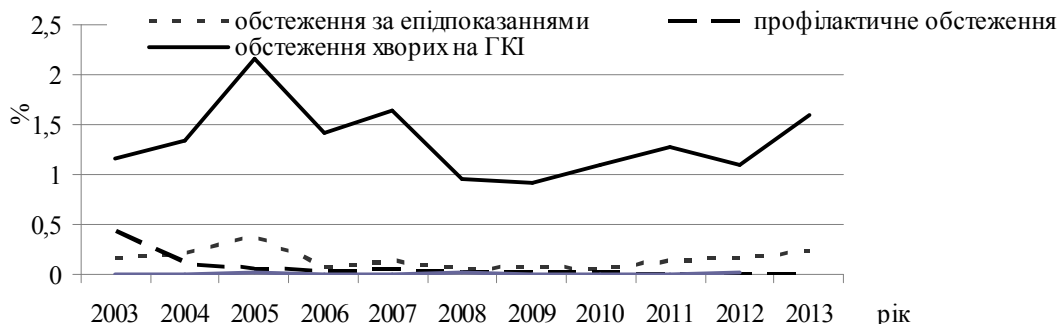
Таким чином, вищезазначені дані опосередковано свідчили, що активізація факторів передачі ДЕ відбувається навесні та влітку.

Загальновідомо, що контамінація харчових продуктів діареєгенними *E. coli* відбувається через забруднені руки, посуд, інвентар, воду, яку використовують для поливання овочів тощо. Особливе значення як фактори передачі мають молоко і молочні продукти. Вони найбільш часто і постійно вживаються всіма віковими групами населення і є такими, що піддаються небезпеці забруднення на багатьох етапах, починаючи від отримання і переробки, закінчуючи транспортуванням і реалізацією, та сприятливими за живильними властивостями для інтенсивного розмноження ешерихій. Як свідчать звіти бактеріологічних лабораторій (2006-2013 рр.), від 1,1 до 4,3 % відібраних проб молока і молокопродуктів не відповідали нормативним санітарно-бактеріологічним показникам. Між захворюваністю на ДЕ, викликані ЕІКП, і

частотою виявлення бактерійно забрудненої молочної продукції нами був встановлений прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,89$). При цьому, коефіцієнт кореляції перевищував свою середню похибку у 2,9 разу, що підтверджувало його достовірність.

Основним джерелом ДЕ є хворі, особливо з легкими і атиповими формами, у гострому періоді захворювання. Бактеріоносії патогенних ешерихій мають менше епідеміологічне значення [1, 16].

За досліджуваний період у Сумській області за епідемічними показаннями бактеріологічно були обстежені 12341 особа, у $(0,15 \pm 0,03)\%$ випадків виділені патогенні ешерихії, з профілактичною метою – 455771 особа, позитивний результат дослідження встановлений лише у $(0,080 \pm 0,004)\%$ обстежених (мал. 6). Частота виділення діареєгенних ешерихій у пацієнтів з проявами ГКІ складала $(1,30 \pm 0,06)\%$ (всього 37389 осіб).



Мал. 6. Динаміка виділення патогенних сероварів ешерихій.

Враховуючи вищезазначене та загальновідомі факти про те, що епідеміологічна роль «здорових» носіїв в епідемічному процесі ДЕ невелика, вважаємо, що існуюча в Україні система бактеріологічних обстежень декретованих та «контактних» осіб з метою виявлення носіїв патогенних кишкових паличок потребує перегляду.

Висновки

1. На сучасному етапі у Сумській області ДЕ є малопоширеними. Рівень захворюваності жителів м. Суми має тенденцію до зростання.

2. В етіологічній структурі кишкових ешерихіозів домінують серогрупи ЕІКП, штами *E. coli* O1 та ЕПКП ($p < 0,05$). Для ГКІ, викликаних ЕІКП, притаманною є весняно-літня сезонність, ЕТКП і ЕГКП – весняна. Річний розподіл ДЕ, викликаних ЕПКП і *E. coli* O1, має дискретний характер.

3. Встановлена виражена тенденція до зростання інцидентності на ДЕ осіб віком від 1 до 14 років, наявність прямого сильного кореляційного зв'язку між захворюваністю на колі-інфекцію, викликану ЕІКП, і частотою виявлення проб молока і молокопродуктів, які не відповідають санітарно-бактеріологічним показникам, опосередковано свідчать про те, що домінуючим шляхом передачі у сучасних умовах є харчовий.

4. Зважаючи на надзвичайно низькі показники виявлення носіїв діареєгенних ешерихій серед осіб, обстежених за епідемічними показаннями, і особливо серед осіб, обстежених з «профілактичною» метою, головним напрямком у профілактиці ешерихіозів повинні стати заходи, спрямовані на розрив механізму передачі, а враховуючи етіологічну структуру збудників – на нейтралізацію харчового шляху.

Література

1. Малый В.П. Эшерихиозы / В.П. Малый // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 5. – С. 5-18.
2. Ольховська О.М. Особливості клінічного перебігу і шляхи удосконалення лікування кишкових інфекцій у дітей на сучасному етапі / О.М. Ольховська // Annal of Mechnikov Institute. – 2011. – № 4. – С. 258-261.
3. Rubino S. *Escherichia coli* (STEC) serotype O104 outbreak causing haemolytic syndrome (HUS) in Germany and France / S. Rubino, P. Cappuccinelli, D.J. Kelvin // J. Infect. Dev. Ctries. – 2011. – Vol. 5, N 6. – P. 437-440.
4. Характеристика бактериальных кишечных инфекций у госпитализированных детей в Санкт-Петербурге / [М.К. Бехтерева, О.А. Волохова, Т.С. Хорошева и др.] // Матер. IV ежегодного Всеросс. конгресса по инф. болезням, 26-28 марта 2012 г. – Москва, 2012. – С. 54-55.
5. Роль патогенных эшерихий в этиологической структуре острых кишечных инфекций у детей на современном этапе

/ А.В. Бондарева, А.В. Горелов, А.Т. Подколзин, Т.А. Николаева // Там же. – Москва, 2012. – С. 61-62.

6. Особенности энтеротоксигенных эшерихиозов у детей раннего возраста / [О.В. Подшибякина, С.П. Кокорева, Ю.А. Бутузов и др.] // Там же. – Москва, 2012. – С. 302-303.

7. Динамика структуры острых кишечных инфекций по данным инфекционного стационара / [В.М. Агафонов, Л.И. Некрасова, Е.Е. Колесникова, Н.А. Пономарева] // Там же. – Москва, 2012. – С. 9-10.

8. Detection and characterization of diarrheagenic *Escherichia coli* from young children in Hanoi, Vietnam / [T.V. Nguen, P. Le Van, C. Le Huy et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, N 2. – P. 755-760.

9. Trends in the prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* among hospitalized diarrheal patients in Kolkata, India / [S. Dutta, S. Ghosh, G.P. Pazhani et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 2. – P. 560-568.

10. Identification of minimal predictors of avian pathogenic *Escherichia coli* virulence for use as a rapid diagnostic tool / [T.J. Johnson, Y. Wannemuehler, C. Doetkott et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46, N 12. – P. 3987-3996.

11. Molecular characterization of diarrheagenic *Escherichia coli* from Libya / [M.M. Ali, Z.K. Mohamed, J.D. Klena et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2012. – Vol. 86, N 5. – P. 866-871.

12. Phenotypic and genotypic characterisation of *Escherichia coli* strains serogrouped as enteropathogenic *E. coli* (EPEC) isolated from pasteurised milk / [L.A. Carneiro, M.C. Lins, F.R. Garcia et al.] // Int. J. Food Microbiol. – 2006. – Vol. 108, N 1. – P. 15-21.

13. Prevalence of diarrhoeagenic *Escherichia coli* in children from Leon, Nicaragua / [S. Vilchez S., D. Reyes, M. Paniagua et al.] // J. Med. Microbiol. – 2009. – Vol. 58, N 5. – P. 630-637.

14. Okeke I.N. Diarrheagenic *Escherichia coli* in sub-Saharan Africa: status, uncertainties and necessities / I.N. Okeke // J. Infect. Dev. Ctries. – 2009. – Vol. 3, N 11. – P. 817-842.

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

16. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебное пособие / В.И. Покровский, С.И. Пак, Н.И. Брико, В.Д. Данилкин / под ред. В.И. Покровского. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1008 с.

17. Schnar J. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy / J. Schnar, F. Smail // Eur. J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 38, N 2. – P. 50-57.

18. Рисований В.І. Колібактеріоз індиків в с. Нововасилівка Середино-Будського району Сумської області та біологічні властивості збудника / В.І. Рисований // Вісник Сумського національного аграрного університету. – 2012. – № 1(30). – С. 95-98.

19. An overview of atypical enteropathogenic *Escherichia coli* / R.T. Hernandes, W.P. Elias, M.A. Vieiram, T.A. Gomes // FEMS Microbiol. Lett. – 2009. – Vol. 297, N 2. – P. 137-149.

20. Малиш Н.Г. Сучасні аспекти епідеміології шигельозів у Північно-Східному регіоні України / Н.Г. Малиш, В.В. Тищенко, О.Л. Кузнецова // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 5 (97). – С. 145-148.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DIARRHEAGENIC ESCHERICHIOSIS: INCIDENCE, ETIOLOGIC STRUCTURE, FACTORS OF RISK

N.H. Malysh, M.D. Chemych

SUMMARY. A retrospective epidemiological analysis (2003-2013 yrs.) of incidence of diarrheagenic escherichiosis was performed. It defined the modern epidemiological features, the etiological structure, seasonal prevalence and factors of risk. Descriptive and analytical techniques of epidemiological research methods, parametric statistics criteria. It is established that incidence on diarrheagenic

escherichiosis varies from 1.7 to 5.4 per 100 thousand and has tendency to growth. In the etiological structure of pathogenic Escherichiosis, enteroinvasive *E. coli* dominated ($p < 0.05$). Significant correlation was found between the frequency of detected installed samples of milk and dairy products, which exceeded the sanitary-bacteriological indicators and morbidity on escherichiosis caused by enteroinvasive *E. coli*.

Key words: diarrheagenic escherichiosis, enteroinvasive *E. coli*, factors of risk.

Отримано 23.04.2014 р.

© Болецька Т.О., Чемич М.Д., 2014
УДК 616.995.42-036.22(477.52)

Т.О. Болецька, М.Д. Чемич

ЕПІДЕМІЧНА СИТУАЦІЯ З ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ В СУМСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Медичний інститут Сумського державного університету

Наведений ретроспективний епідеміологічний аналіз захворюваності на Лайм-бореліоз у Сумській області та Україні за період 2000-2013 рр. Детально викладені дані структури захворюваності, проведено статевий і віковий аналіз, подана якісна характеристика захворюваності, що склалась у Сумській області. Узагальнені дані по інцидентності в адміністративних районах області, ензоотичним осередкам, сезонності захворювання в регіоні.

Ключові слова: Лайм-бореліоз, епідеміологія, ензоотичні осередки.

Лайм-бореліоз (ЛБ) – це природно-осередкове трансмісивне захворювання, яке характеризується поліморфною клінічною картиною, стадійністю розвитку, схильністю до хронічного і латентного перебігу. Здатність до тривалого безсимптомного перебігу недуги, розвиток у третини хворих тяжких для діагностування безеритемних форм, можливість повторних випадків захворювання робить проблему ЛБ дуже актуальною [1, 2].

ЛБ реєструється на всіх континентах і є найпоширенішою трансмісивною інфекцією, що передається

кліщами у країнах північної півкулі [3, 4]. Лише в США щорічно реєструється 300 000 випадків недуги [5]. Рівень захворюваності в різних країнах сягає від 9-10 випадків на 100 тис. населення (Польща, Білорусь) до 35 (Литва), 100 і більше (Словенія) [6, 7].

На сьогодні виділено та вивчено 18 генотипів комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*, з яких патогенними для людини є *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. bavariensis* та *B. spielmanii*. Існують відмінності у превалюванні тієї чи іншої клінічної картини залежно від генотипу борелій. Усі збудники спричиняють розвиток кільцеподібної еритеми. Лайм-артрит та нейробореліоз більш характерні для *B. burgdorferi sensu stricto*, хронічний атрофічний акродерматит – *B. afzelii*, нейробореліоз – *B. garinii*. Також можливе існування декількох генотипів збудника в одному переноснику, що обумовлює поліморфну клінічну картину.

Переважає питання про те, чи іншого серотипу борелій на певній території залежить від природних резервуарів: для *B. afzelii* та *B. bavariensis* резервуаром є гризуни, для *B. valaisiana* і більшості серотипів *B. garinii* – птахи, для *B. spielmanii* – гризуни роду вовчкові. Тому

існує нерівномірне географічне розповсюдження ЛБ з переважуванням тих чи інших проявів захворювання на різних територіях. Так, у Норвегії 71 % випадків захворювання представлені нейробореліозом, а в Німеччині 85 % – кільцеподібною еритемою. На території України циркулюють п'ять генотипів борелій – *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. valaisiana*, A14S (патогенними для людини є перші три генотипи), що обумовлює переважання в клінічній картині більшості хворих кільцеподібною еритемою та нейробореліозу [3, 8, 9].

Переносниками ЛБ в Європі та Україні є кліщі роду *Ixodes ricinus* та *Dermacentor reticulatus*. Зараженість кліщів бореліями складає в Польщі 6,2 %, в Україні – 9,7 % (6,3-25 %), у Білорусії – 9,4 %, у Литві – 11 %, в Європі – 13,7 %, у Росії – 24,5-90 %, у Латвії – 18-51 % [3, 4, 7].

ЛБ реєструється в усіх вікових групах, але частіше у дітей до 15 років і у дорослих віком 25-45 років. Пік інфікування та реєстрації випадків недуги припадає на сезон активної життєдіяльності кліщів – з квітня-травня по серпень-вересень і залежить від кліматичних умов регіону [3, 7].

Про розподіл хворих за гендерною ознакою у літературі є суперечливі дані, але, за інформацією більшості авторів, серед них переважають представники чоловічої статі. Так, у США 53 % захворілих – чоловіки, в Україні та Великобританії переважають жінки, у східній частині Росії – чоловіки. Проте суттєвої різниці між кількістю представників тієї чи іншої статі не спостерігається.

Серед осіб, які звертаються за медичною допомогою з приводу ЛБ, переважають міські мешканці над сільськими, що пов'язано з утворенням нових антропогенних осередків та більш високою санітарною освітою серед міських мешканців [3, 6, 7, 10, 11].

Мета роботи – дослідити сучасні епідеміологічні, географічні та гендерні особливості Лайм-бореліозу на Сумщині.

Матеріали і методи

Використані форма державної статистичної звітності (ф. №1) по захворюваності на хворобу Лайма в Україні за 2000-2013 рр., 150 медичних карт стаціонарного хворого (ф. 003/о), що знаходились на лікуванні в СОІКЛ з 1999 по 2013 рр., з них 92 (61,3 %) жінки, 58 (38,7 %) чоловіків, середній вік хворих – $(45,75 \pm 1,17)$ року. Методи дослідження: ретроспективний епідеміологічний аналіз (розрахунок темпу приросту, абсолютного приросту, темпу зростання/зниження, показника наочності), аналітичний, статистичний (визначення середнього значення вибірки, стандартного відхилення, стандартної по-

милки середнього), графічний. Для проведення обчислень використовувалась програма Microsoft Excel.

Результати досліджень та їх обговорення

Привернення уваги з боку лікарів до проблеми ЛБ та підвищення обізнаності серед населення щодо кліщових інфекцій призвело до покращення якості діагностики недуги в останнє десятиріччя. Офіційна реєстрація захворювання в Україні ведеться з 2000 р., хоча перші випадки були виявлені ще в 1990-1998 рр.

Починаючи з 2000 р., рівень захворюваності на ЛБ в Україні збільшився в 35 разів. Так, якщо в 2000 р. було зареєстровано 58 випадків хвороби (що склало 0,12 на 100 тис. нас.), то в 2013 р. – 1932 (4,25).

Щорічно (окрім 2004 р.) спостерігається позитивний абсолютний приріст захворюваності. Так, у 2010 р. рівень інцидентності підвищився на 26,09 % порівняно з попереднім роком, у 2011 – на 25,55 %, у 2012 – на 4,88 %, у 2013 – на 15,34 %. Враховуючи середній розрахунковий рівень захворюваності за 10 років, встановлена виражена тенденція до зростання захворюваності ($T_{\text{пр. сер.}} = +10,9$).

Нераціональне використання природних ресурсів без урахування екологічних вимог і відсутність інсекто-акарицидних обробок упродовж багатьох років створили сприятливі умови для існування переносників і резервуарів *Borrelia burgdorferi* на території України. Постійно виявляються нові ензоотичні території на ЛБ, у т.ч. і антропогенні. Так, у 2013 р. офіційно виявлено 347 нових природних осередків, а починаючи з 1989 р., нараховується 3389 небезпечних територій.

У Сумській області є всі умови для існування активного природного осередка ЛБ, а саме: географічне розташування у двох природних зонах – лісостеповій та поліській, помірно континентальний клімат, 17,6 % території вкрито лісами і, будучи чи не єдиною областю в Україні, де посадка лісів за останні десять років постійно зростала, збільшилась майже в 1,7 разу.

Окрім 2002 р., середньообласні показники захворюваності завжди перевищували середньоукраїнські. У 2002 р. офіційно зареєстрований перший випадок ЛБ у Сумській області. Однак і в 1999 та 2001 рр. також було виявлено по 1 випадку недуги.

За останні 12 років інцидентність зросла у 19,4 разу – від 0,31 на 100 тис. нас. (5 випадків) у 2002 р. до 6,0 (69) у 2013 р. Середній показник захворюваності в області з 2004 по 2013 рр. становить 3,4 на 100 тис. населення, при середньоукраїнському – 1,9 (мал. 1).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Динаміка захворюваності на ЛБ в Україні та Сумській області за 2002-2013 рр.

З 2002 по 2013 рр. спостерігається позитивний абсолютний приріст інцидентності за винятком 2004, 2007, 2009 та 2012 років. За останні 10 років встановлена виражена тенденція до зростання захворюваності на ЛБ ($T_{\text{пр.}}^{\text{сер.}} = + 9,5$).

Сумська область у 2010 р. за рівнем інцидентності знаходилась на 6-му місці в Україні, з показником 4,0 на 100 тис. нас. (після Черкаської – 6,56, Вінницької – 4,92, Донецької – 4,2, Київської – 4,1 та Львівської – 3,82 областей), при середньоукраїнському показнику – 2,75. У 2011 р. – на 2-му місці (5,81), після Черкаської області (8,36). У 2012 р. Сумщина займала 4-те місце в Україні (5,12), поступаючись Донецькій (5,61), Тернопільській (5,46) та Київській (5,26) областям, у 2013 р. – 5-те (6,0), після Черкаської (10,76), Київської (7,24), Донецької (6,88), Тернопільської (6,59). На території Сумщини у 2013 р. виявлено 14 нових ензоотичних осередків, а загалом за 15 років нараховується 179 офіційно зареєстрованих небезпечних щодо ЛБ територій.

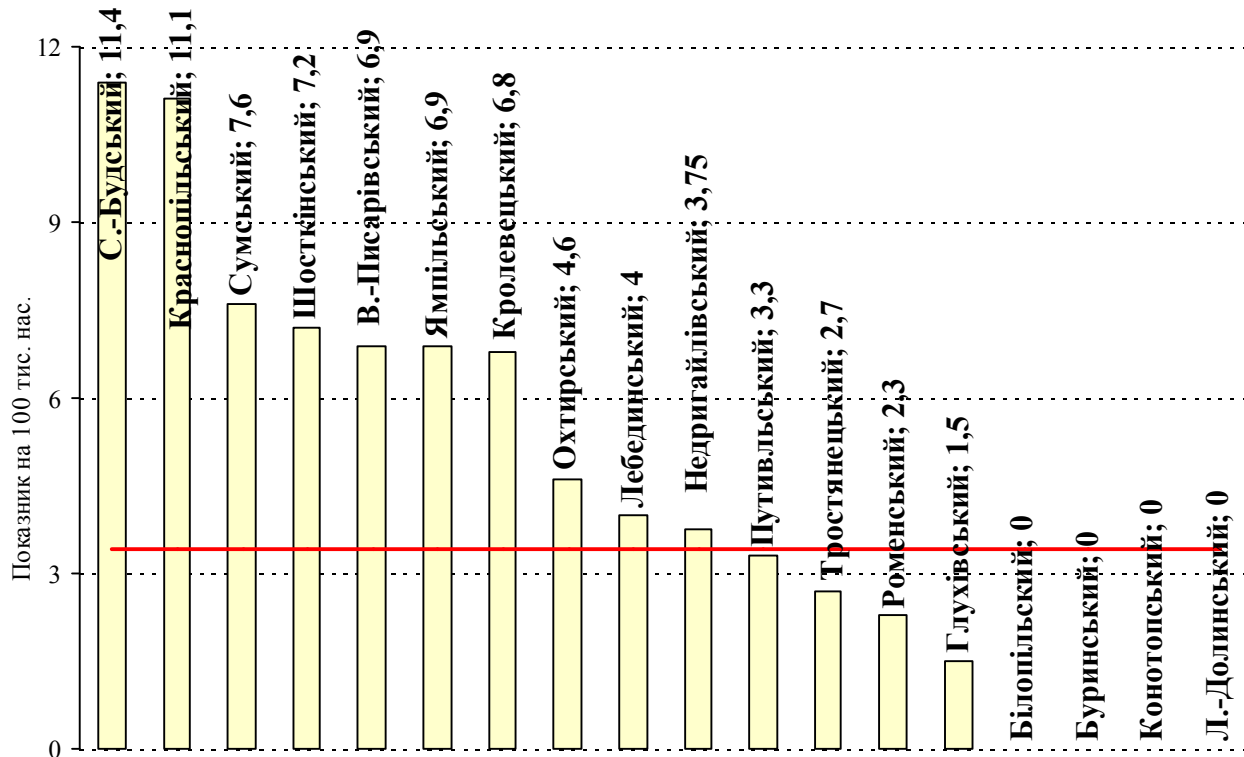
Основними переносниками ЛБ на Сумщині є іксодові кліщі роду *I. ricinus* та луговий кліщ *D. reticulatus*. При щорічному моніторингу циркуляції *B. burgdorferi* в природних осередках (обстеження гомогенатів кліщів, зібраних на стяг) виявлено, що збудник виділений у переносниках в усіх районах області. Також збудник виявляється на територіях житлових і рекреаційних зон у м. Суми, Краснопілля, Кролевець, Лебедин, Глухів, Ромни, Тростянець, Ямпіль, Середина-Буда.

При аналізі захворюваності по регіонах області встановлено, що до районів з найвищими показни-

ками інцидентності належать: Середино-Будський (11,4 на 100 тис. нас.), Краснопільський (11,1), Сумський (7,6), Шосткінський (7,2), Великописарівський (6,9), Ямпільський (6,9) та Кролевецький (6,8). Жодного випадку ЛБ не зареєстровано в Білопільському, Буринському, Конотопському та Липоводолинському районах, хоча, за даними епіданамнезу, встановлені випадки інфікування людей при перебуванні на їх території (мал. 2).

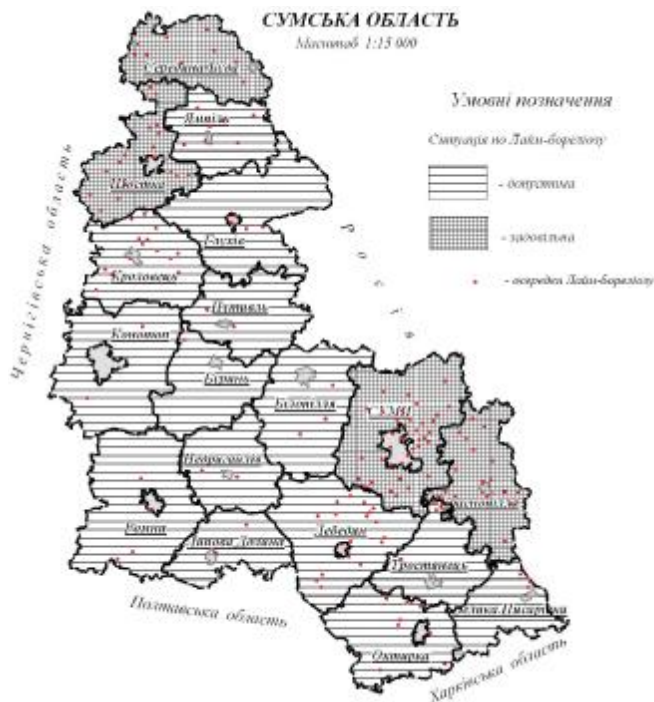
Дослідження якісної характеристики, що склалась з ЛБ у Сумській області, здійснювалося за методом ранжування території, розробленим Пермським державним університетом. Враховувались середні показники захворюваності у районах і загальнообласний за 10 років. Розрахунок проводився обчисленням коефіцієнту, який визначався у співвідношенні середньорайонного показника до середньообласного. Якщо середньорайонний рівень захворюваності перевищував середньообласний до 2 разів, то ситуація вважалась як допустима, в 2,1-4,0 – задовільна, в 4,1-6,0 – напружена, більше 6,1 разу – кризова. Отримані результати дозволяють оцінити ситуацію в області як допустиму за винятком Краснопільського, Середино-Будського, Сумського та Шосткінського районів, де вона задовільна (мал. 3).

При опрацюванні 150 медичних карт стаціонарних хворих, які знаходились на лікуванні в СОІКЛ ім. З.Й. Красовицького протягом 1999-2013 рр., встановлено, що частота госпіталізації пацієнтів з врахуванням кліматичних умов регіону, тривалості інкубаційного періоду та терміну, який необхідний для розвитку клінічних симптомів, співпадає з періодом



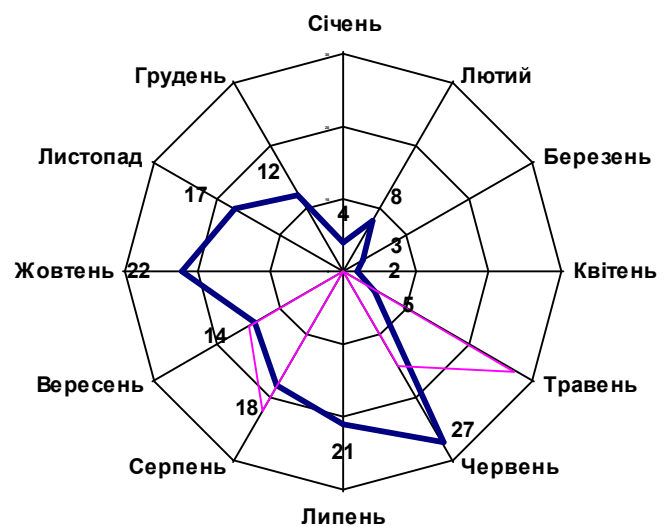
Мал. 2. Захворюваність на ЛБ по районах області за 2004-2013 роки.

Примітка. Лінією позначено середньообласний показник (3,4 на 100 тис.нас).



Мал. 3. Ранжування з ЛБ території Сумської області.

активності іксодових кліщів. А саме: це червень-жовтень, при активності кліщів у квітні-червні та кінці серпня-вересні (мал. 4).



Мал. 4. Частота госпіталізації хворих на ЛБ протягом року.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявлені випадки зараження при відвідуванні дачних ділянок та місць відпочинку на Баранівці (дачний кооператив «Енергетик»), у «Хімістечку», у центральному парку ім. Кожедуба, в мікрорайоні Баси, садовому кооперативі «Цукровик», у мікрорайоні Біофабрики, у районі Олдишу.

Серед захворілих більшість склали мешканці м. Суми та Сумського району, хоча нерідко інфікування відбувалось в інших районах області або поза її межами (Полтавська, Рівненська, Київська, Донецька області, Крим, Росія, Польща).

Більш ніж у третини хворих (35,3 %) кільцеподібна еритема розташовувалась на нижніх кінцівках у місці присмокування кліща. 12,7 % осіб не вказали на зняття кліща. Деякі пацієнти вказували на укуси невідомої комахи або вказували на те, що знімали кліщів з домашніх тварин.

Таким чином, епідеміологічна ситуація щодо ЛБ у Сумській області та Україні залишається складною. Зміна кліматичних умов, результати нераціональної господарської діяльності, відсутність адекватної боротьби з переносниками та резервуарами інфекції призводить до активної циркуляції збудника в природних та антропогенних осередках, що спричиняє збільшення інфікування людей, і, як результат, зростання рівня інцидентності. Відсутність захворюваності в окремих регіонах, за наявності епідемічних осередків, потребує удосконалення моніторингу за найпоширенішою трансмісивною інфекцією. Отже, вивчення епідеміологічної ситуації щодо ЛБ залишається актуальним та одним з першочергових завдань.

Висновки

1. Динаміка захворюваності на ЛБ у Сумській області відображає загальноукраїнську і має виражену тенденцію до зростання ($T_{\text{пр.}}^{\text{сер.}} = +9,5$).

2. Звернення за медичною допомогою з приводу недуги співпадає з активністю іксодових кліщів у регіоні.

3. До районів з найвищими показниками інцидентності на ЛБ належать Середино-Будський, Краснопільський, Сумський та Шосткінський. Низький рівень діагностики хвороби в інших районах області свідчить про необхідність її покращення.

4. Кожний 10-й пацієнт не помітив присмокування кліща, що потребує більш детального вивчення клініко-епідеміологічних та анамнестичних даних при зверненні за медичною допомогою.

5. Серед хворих переважають жінки. Більшість складають особи працездатного віку, що призводить до підвищення рівня втрати тимчасової працездатності та економічних збитків у масштабах держави.

Література

1. Трудности клинической диагностики Лайм-боррелиоза / [А.В. Сандугей, О.А. Хрусталева, Н.С. Баранова и др.] // Ученые записки Петрозаводского гос. университета. – 2011. – № 8. – С. 42-46.
2. Зінчук О.М. Лайм-борреліоз: клініко-імунопатогенетичні особливості та екстрене превентивне лікування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.М. Зінчук. – Київ, 2010. – 41 с.
3. Бацюра А.В. Проблема Лайм-боррелиоза в практике клинициста / А.В. Бацюра // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 4. – С. 17-26.
4. Скрипченко Н.В. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Н.В. Скрипченко, А.А. Балинова // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 5-14.
5. CDC estimates 300,000 US cases of Lyme disease annually / M. Bridget, M.S.J. Kuehn // JAMA. – 2013. – Vol. 310, N 11. – P. 1110.
6. Lewandowska A. Epidemiology of Lyme disease among workers of forest inspectorates in Poland / A. Lewandowska, Z. Kruba1, R. Filip // Annals of Agricultural and Environmental Medicine. – 2013. – Vol. 20, N 2. – P. 329-331.
7. Prevalence of tick-borne pathogens in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks from different geographical locations in Belarus / [A.L. Reye, V. Stegnyy, N.P. Mishayeva et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 54476.
8. Tired of Lyme borreliosis. Lyme borreliosis in the Netherlands / [J. Coumou, T. van der Poll, P. Speelman et al.] // The Netherlands J. Med. – 2011. – Vol. 69, N 3. – P. 101-111.
9. Свінціцький А.С. Лаймська хвороба як актуальна інтерв'ювана проблема сучасної внутрішньої медицини / А.С. Свінціцький // Здоров'я України. – 2012. – С. 84-87.
10. *Ixodes ricinus* abundance and its infection with the tick-borne pathogens in urban and suburban areas of Eastern Slovakia / [L. Pangracova, M. Derdakova, L. Pekarik et al.] // Parasites & Vectors. – 2013. – N 6. – P. 238.
11. Емельянова А.Е. Клинико-эпидемиологические особенности иксодового клещевого боррелиоза в Забайкальском крае / А.Е. Емельянова, Л.Б. Кижло // Сибирский мед. журн. – 2012. – № 5. – С. 103-105.

EPIDEMIC SITUATION ON LIME-BORRELIOSIS IN SUMY REGION

T.O. Boletska, M.D. Chemych

SUMMARY. The retrospective epidemiological analysis of the sickness dynamics in Lyme borreliosis in Sumy region and Ukraine for the period from 2000 – 2013 is represented. The sickness structure is shown in details, age and gender analysis is carried on, the qualitative sickness characteristics that take place in Sumy region are provided. Gross data as for incidence in the administrative areas of the region, enzootic centers, sickness seasonality in the region are provided.

Key words: Lyme borreliosis, epidemiology, enzootic centers.

Отримано 3.09.2014 р.

С.І. Корнага, І.Т. П'ятночка, Н.В. Тхорик

МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНІСТЬ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ХВОРИХ З РЕЦИДИВАМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведена частота мультирезистентності у хворих з рецидивами туберкульозу легень в Тернопільській області за останні 4 роки (2010-2013 рр.). Мультирезистентність зросла з 23,8 до 34,6 %. З'ясовані найбільш вірогідні причини виникнення та можливі шляхи її запобігання.

Ключові слова: туберкульоз легень, рецидиви, мультирезистентність.

Туберкульоз – інфекційна хвороба, яку спричиняють мікобактерії туберкульозу, перебігає з періодичними загостреннями, рецидивами та ремісіями. Соціальний та економічний фактори, недоліки в роботі системи охорони здоров'я, поширення ВІЛ/СНІДу сприяють розвитку епідемії, зокрема хіміорезистентного туберкульозу, лікування якого є надто складним, дорогим і малоефективним. Своєчасна діагностика хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТ) та адекватне лікування запобігають передачі інфекції та виникненню нових випадків захворювання з первинною медикаментозною резистентністю.

За останні роки, на тлі поступової стабілізації епідемічної ситуації, велику загрозу становить поширення мультирезистентного туберкульозу.

МРТ – найнебезпечніша форма туберкульозу, при якій мікобактерії стають стійкими до двох найважливіших протитуберкульозних препаратів: ізоніазиду та рифампіцину. МРТ поширюється так само, як і звичайний. Однак мікобактерії мають більшу вірулентність і набагато легше передаються від хворої до здорової людини. Пацієнти на МРТ потребують обов'язкової госпіталізації та адекватного лікування строком від 18 до 24 місяців. Лікування складне, дороге, до 18000 грн на рік [1]. Хіміотерапія є значно витратніша, більш токсична для хворого та менш ефективна [2].

Сьогодні лікування хворих на туберкульоз здійснюють згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги (УКПМД) «Туберкульоз» (2012) [3]. Стаціонарне лікування проводиться до припинення бактеріовиділення, що підтверджується методом мікроскопії мазка мокротиння [3].

Одним з показників ефективності лікування хворих на туберкульоз є зниження відсотка випадків туберкульозу з повторним лікуванням, передусім з рецидивами, серед хворих I, III категорій. Протягом 2010-2012 років цей показник мав тенденцію до зростання: 26,4, 26,9 і 30,3 % відповідно [4]. Практично у всіх регіонах України за результатами 2012 року констатовано зростання кількості випадків туберкульозу з рецидивами. Рецидиви туберкульозу легень (РТБЛ) є основним джерелом формування хронічних деструктивних форм туберкульозу і поширення мікобактерій. Серед хворих з рецидивами значна частина є бактеріовиділювачами, а 44 % з них – мультирезистентними [5]. Результати лікування пацієнтів з рецидивами доволі низькі та знижуються у віддалений період [6], а такі хворі є особливо небезпечними для населення взагалі.

Мета роботи – з'ясувати частоту і причини мультирезистентності серед пацієнтів з рецидивами туберкульозу у Тернопільській області за останні 4 роки.

Пацієнти і методи

На підставі бактеріологічних досліджень за 2010-2013 роки вивчали чутливість мікобактерій у 249 хворих з рецидивами туберкульозу легень. Згідно з даними медичної документації та індивідуального опитування пацієнтів, з'ясувались можливі причини формування рецидивів, зокрема з мультирезистентним туберкульозом легень.

Результати досліджень та їх обговорення

За останні 4 роки захворюваність на туберкульоз легень в області знизилась з 503 до 450 пацієнтів, в той же час кількість рецидивів туберкульозу легень зросла відповідно з 77 до 107 хворих. До того ж, серед рецидивів констатовано значний відсоток деструктивних і бацилярних форм туберкульозу, зокрема у 2010 р. – 51,9 і 49,4 %, у 2013 р. – відповідно 79,2 і 100 % ($p < 0,05$). Це надзвичайно негативно впливає на епідеміологічну ситуацію, сприяє почастишанню хронічних форм і мультирезистентності, тобто якісно більш небезпечному туберкульозу, як за контагіозністю, клінічним перебігом, так і низькою ефективністю лікування.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Причинами почастищення рецидивів була передчасна виписка із стаціонару хворих на вперше діагностований туберкульоз, з незавершеним репаративним процесом, незагоєними порожнинами розпаду, хоч і після припинення бактеріовиділення за мазком, недбале ставлення пацієнтів до свого здоров'я, передусім під час амбулаторного лікування [6, 7].

Передчасна виписка хворих із стаціонару, як і почастищення рецидивів, до певної міри, можна пояснити середньою тривалістю основного завершеного курсу хіміотерапії пацієнтів на вперше діагностований туберкульоз легень. У 2010 р. вона становила 252,0 дні, а в наступні три роки відповідно 241,8, 221,1 і 199,1 дня. Особливу тривогу викликає те, що з кожним роком резистентність мікобактерій туберкульозу до антимікобактерійних препаратів зростає, зокрема у хворих з рецидивами. В таблиці 1 наведено частоту резистентності мікобактерій у хворих з рецидивами туберкульозу легень.

Таблиця 1

Хіміорезистентність хворих з рецидивами туберкульозу легень (%)

Рік		2010	2011	2012	2013
Абс. число хворих		42	38	62	107
Стойкість до АМБП	H+R	23,8	28,9	33,9	34,6
	H	42,9	44,7	48,4	50,5
	R	26,2	34,2	38,7	38,3
	E	19,0	13,2	27,4	24,3
	S	35,7	44,7	51,6	49,5

Як видно з таблиці 1, хіміорезистентність до всіх 4-х препаратів I-го ряду за останні 4 роки зросла і, головне, мультирезистентність – з 23,8 до 34,6 % ($p>0,05$). Це надзвичайно тривожна епідеміологічна ситуація. Одночасно варто зауважити, що значно зросла мультирезистентність і серед вперше діагностованих хворих, зокрема з 6,1 до 10,9 % ($p>0,05$). Основною причиною мультирезистентності серед цього контингенту пацієнтів є контакт з хворими IV-ї категорії, зокрема з мультирезистентними рецидивами.

Ефективність терапії хворих з рецидивами незадовільна. У 2010-2011 рр. із 157 пацієнтів ефективно проліковано всього 64,3 %, а загоєння порожнин розпаду досягнуто у 41,3 % осіб. Решта переходять у «хроніки», що підлягають індивідуальному режиму лікування, зокрема і в переважній більшості паліативному та доволі часто в домашніх умовах. Проте, паліативне лікування в спеціалізованому протитуберкульозному стаціонарі не завжди можливе через відмову хворих у зв'язку з віддаленістю від місця їх

проживання. Паліативна стаціонарна допомога суттєво відстає від належного, як за якістю медичного обслуговування, так і матеріального забезпечення. Тому, оскільки теперішні протитуберкульозні стаціонари не є «перевантаженими» хворими, їх, в окремих випадках, можна продовжувати лікувати в суворо ізольованих окремих палатах, де вони могли б перебувати тривалий час, що значною мірою обмежило б розповсюдження туберкульозу, зокрема мультирезистентного, на протипагі паліативному лікуванню в домашніх умовах [7]. До речі, досить високою ще спостерігається смертність від туберкульозу поза стаціонаром в області. Кожний 5-й хворий помирає вдома, за 2012 р. – 21,7 %. Втричі зросла смертність хворих до одного року спостереження, зокрема з 2002 по 2012 рр., відповідно з 12,3 до 30,4 % ($p<0,05$). Це свідчить про пізнє виявлення туберкульозу, зокрема мультирезистентного.

На завершення слід констатувати, що сучасний розвиток фтизіатрії передбачає постійне удосконалення заходів щодо діагностики, лікування та профілактики туберкульозу з урахуванням вимог доказової медицини. Основні постулати цих вимог доволі чітко відображені в УКПМД. Однак протокол не повинен бути догмою, оскільки в медицині постійно відбуваються зміни. Практика показує, що деякі положення Протоколу потребують змін. У центрі уваги повинен бути не «випадок», а хвора людина, що заслуговує на всебічну допомогу. За життя хворої людини потрібно боротися постійно, використовуючи всі можливі засоби. В той же час, потрібно враховувати інтереси суспільства, людей, запобігаючи розповсюдженню туберкульозу, зокрема мультирезистентного.

Висновки

1. Мультирезистентність у хворих з рецидивами туберкульозу легень у Тернопільській області з 2010 по 2013 рр. зросла відповідно з 23,8 до 34,6 %.

2. Запобігання рецидивам, як і мультирезистентності необхідно добиватися шляхом тривалішого адекватного стаціонарного лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, проведення протирецидивних курсів хіміотерапії, санпросвітньої роботи та серйозного відношення пацієнтів до свого здоров'я.

Література

1. Ковальова Г.Г. Актуальні питання та практичні підходи до підвищення ефективності Загальнодержавної програми протидії захворюванню на туберкульоз в Україні / Г.Г. Ковальова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 4. – С. 14-23.
2. Hutchinson D.C. Management of multiple drug-resistant tuberculosis / D.C. Hutchinson, F.A. Drobniowski, H.I. Miburn // Respir. Medicine. – 2003. – Vol. 97, N 1. – P. 65-70.

3. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз. – 2012. – 166 с.

4. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник за 2001-2012 роки. – Київ, 2013.

5. Писаренко Ігор. Локомотив чи дзеркало української медицини? / Ігор Писаренко // Медична газети України. Ваше здоров'я. – 2013. – № 49-50. – С. 12-13.

6. Петренко В.М. Безпосередні та віддалені результати лікування хворих на деструктивний туберкульоз легень / [В.М. Петренко, С.О. Черенько, О.Р. Тарасенко та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 3. – С. 13-18.

7. П'ятночка І.Т. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Туберкульоз» (2012) – високоефективний динамічний дороговказ / І.Т. П'ятночка, С.І. Корнага, В.І. П'ятночка // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2014. – № 1. – С. 31-35.

MULTYREZYSTENT MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN RECURRENT LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

S.I. Kornaha, I.T. Pyatnochka, N.V. Thoryk

SUMMARY. *The following multiresistant frequency in recurrent lung tuberculosis patients in the Ternopil region for the last 4 years (2010-2013 years). Multiresistant increased from 23.8% to 34.6%. Analyzed the likely causes of and possible ways to prevent it.*

Key words: *lung tuberculosis, recurrent, multiresistant.*

Отримано 4.08.2014 р.

© Скірак З.С., 2014

УДК:616.36-002-099:546.264-06:[016.98-008.6+612.015.11]-092.9

З.С. Скірак

ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ В ДИНАМІЦІ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

У білих щурів зі змодельованим гострим токсичним гідразинним гепатитом на 2-у добу експерименту виявлено суттєве підвищення рівня ендогенної інтоксикації організму ($МСМ_{254}$, $МСМ_{280}$) і ліпопероксидації (МДА і ДК), а також зниження рівня зв'язувальної функції сироваткового альбуміну.

Відзначені відхилення від норми на 7-й день експерименту дещо зменшились, але продовжували достовірно відрізнятися від контрольної групи. Досліджено кореляційні зв'язки між показниками ендогенної інтоксикації, ліпопероксидації і зв'язувальною функцією сироваткового альбуміну.

Ключові слова: гострий токсичний тетрахлорметановий гепатит, ендогенна інтоксикація, печінка, зв'язувальна функція сироваткового альбуміну.

Гострі токсичні гепатити залишаються однією із серйозних проблем охорони здоров'я. Захворювання виникають найчастіше в осіб працездатного віку. При обстеженні виявляють ураження багатьох органів

– частіше печінки, підшлункової залози, нирок. Все це зумовлює різнобічні патологічні зміни в організмі людини із складним патогенезом, які проявляються різноманітними варіантами клінічного перебігу. Несвоєчасна діагностика та лікування без врахування основних ланок патогенезу хвороби ведуть до тяжкого перебігу і рецидивів [1-7].

Мета дослідження – з'ясувати особливості ендогенної інтоксикації (ЕІ) і ліпопероксидації та їх взаємозв'язок із зв'язувальною функцією сироваткового альбуміну (ЗФСА) в умовах гострого токсичного тетрахлорметанового гепатиту (ГТТГ) в експерименті на білих щурах.

Матеріали і методи

Експеримент виконано на нелінійних білих щурах-самцях масою 200-300 г. Усі тварини були розділені на три групи. Першу (контрольну) групу склали 20 інтактних практично здорових тварин, другу – 16 щурів з ГТТГ, яких виводили з експерименту на другу добу від його

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

початку, третю – 14 тварин з аналогічно змодельованою патологією, яких виводили на сьому добу від початку експерименту. ГТТГ моделювали таким чином: тетрахлорметан вводили внутрішньоочеревинно одноразово з розрахунку 2 г/кг маси тіла у вигляді 50 % розчину на оливковій олії [8].

Евтаназію білих щурів здійснювали методом тотального кровопускання з серця в умовах тіопентал-натрієвого наркозу. Досліди на експериментальних білих щурах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2000) та узгоджених з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [9].

Молекули середньої маси (МСМ) визначали спектрофотометрично за методикою Габріелян та співавт. (1984). Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) досліджували за методикою експрес-діагностики ендотоксикозу за рівнем адсорбційної здатності мембрани еритроцитів [10]. У сироватці крові біохімічними методами визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), дієно-

вих кон'югатів (ДК); ЗФСА – за методикою С.І. Чегера (1975). Статистичну обробку виконано у відділі системних статистичних досліджень ТДМУ в програмному пакеті *Statistica*. Достовірність змін середніх величин визначали за критерієм Манна-Уїтні [11].

Результати досліджень та їх обговорення

ГТТГ супроводжувався порушенням ЗФСА (табл. 1). Так, вже на 2-у добу величина ЗФСА зменшувалася на 26,1 %, що виявилось статистично достовірним ($p < 0,001$). На 7-у добу після моделювання у тварин, що вижили, активність патологічного процесу пішла на спад, що проявлялося суттєвим зростанням ЗФСА стосовно попереднього терміну спостереження – на 10,7 % ($p < 0,01$).

ГТТГ викликав значне зростання вмісту в сироватці крові показників ЕІІ порівняно із контрольною групою. На 2-у добу величина ЕІІ підвищувалася у 2,35 разу ($p < 0,001$). На 7-у добу показник на 15,3 % знижувався стосовно даних попереднього визначення ($p < 0,001$), проте в 1,99 разу продовжував залишатися більшим від рівня контролю ($p < 0,001$).

Таблиця 1

Динаміка показників зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації при гострому токсичному тетрахлорметановому гепатиті ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Щури з гострим токсичним тетрахлорметановим гепатитом (термін спостереження)	
		2-а доба (n=16)	7-а доба (n=14)
ЗФСА, од. щільн.	0,635±0,036	0,469±0,012**	0,519±0,008* $p < 0,01$
ЕІІ, %	28,57±0,77	67,12±0,40**	56,86±0,09** $p < 0,001$
МСМ ₂₅₄ , ум.од.	0,375±0,020	0,863±0,018**	0,640±0,006** $p < 0,001$
МСМ ₂₈₀ , ум.од.	0,264±0,032	0,688±0,017**	0,442±0,007** $p < 0,001$
МДА, мкмоль·л ⁻¹	2,51±0,03	8,72±0,10**	7,77±0,03** $p < 0,001$
ДК, ум.од.·мл ⁻¹	0,68±0,02	4,82±0,03**	3,61±0,04** $p < 0,001$

Примітки: * – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$; p – достовірність відмінностей між дослідними групами.

Динаміка вмісту в сироватці крові фракції МСМ₂₅₄ була аналогічною. На 2-у добу концентрація зростала стосовно контрольної групи у 2,3 разу ($p < 0,001$); на 7-у добу вона знижувалася стосовно попередньої на 25,8 % ($p < 0,001$), проте не досягла рівня контролю й виявилася на 70,7 % більшою ($p < 0,001$).

Величина фракції МСМ₂₈₀ теж збільшувалася після введення тетрахлоретану. На 2-у добу вона збільшувалася порівняно із контрольною групою у 2,61 разу ($p < 0,001$); на 7-у добу показник знижувався стосовно попереднього на 35,8 % ($p < 0,001$), однак продовжував перевищувати контрольну групу на 67,4 % ($p < 0,001$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Так само в умовах модельованого ГТТГ збільшувався вміст продуктів ліпопероксидації. На 2-у добу вміст у сироватці крові МДА зростав у 3,47 разу ($p<0,001$), на 7-у добу він на 10,9 % знижувався порівняно із попереднім терміном спостереження, що виявилось статистично достовірним ($p<0,001$). В цей термін спостереження показник у 3,1 разу перевищував рівень контролю ($p<0,001$).

Подібні відхилення відмічалися й за вмістом у сироватці крові ДК. На 2-у добу показник підвищу-

вався стосовно контрольної групи в 7,08 разу ($p<0,001$). На 7-у добу показник на 25,1 % знижувався порівняно із попереднім ($p<0,001$), проте у 5,31 разу був більшим від контролю ($p<0,001$).

Кореляційний аналіз ЗФСА і показників EI та ліпопероксидації в динаміці інтоксикації тетрахлоретаном показав (табл. 2), що на 2-у добу спостерігалися прямі кореляційні зв'язки середньої сили тільки із EI ($p<0,01$) і фракцією МСМ₂₅₄ ($p<0,05$).

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції між зв'язувальною функцією сироваткового альбуміну і показниками ендogenous інтоксикації та ліпопероксидації при гострому токсичному тетрахлорметановому гепатиті

Показник	Контрольна група (n=20)	Щури з гострим токсичним тетрахлорметановим гепатитом (термін спостереження)	
		2-а доба (n=16)	7-а доба (n=14)
EI	0,03	0,67**	-0,74**
МСМ ₂₅₄	0,10	0,63*	-0,63*
МСМ ₂₈₀	-0,12	0,27	-0,88***
МДА	0,24	-0,18	-0,65*
ДК	0,11	0,46	-0,77**

Примітка. * – достовірність коефіцієнта кореляції (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).

На 7-у добу виникали тісніші зв'язки між ЗФСА і досліджуваними показниками EI та ліпопероксидації. Так, ставав сильним кореляційний зв'язок між ЗФСА та EI ($p<0,01$), який, крім цього, змінював знак з прямого на зворотний. Так само змінював свій знак з прямого на зворотний кореляційний зв'язок середньої сили із фракцією МСМ₂₅₄ сироватки крові ($p<0,05$). З'являлися сильний зворотний кореляційний зв'язок із фракцією МСМ₂₈₀ сироватки крові ($p<0,001$) та вмістом у сироватці крові ДК ($p<0,01$), а також зворотний середньої сили зв'язок із вмістом у сироватці крові МДА ($p<0,05$).

Таким чином, ГТТГ супроводжується значним зростанням показників EI та ліпопероксидації на 2-у добу після його моделювання із наступним їх зниженням на 7-у добу, яке не досягає рівня контролю.

При цьому на 2-у добу після моделювання тетрахлорметанового гепатиту виникає прямий кореляційний зв'язок ЗФСА із EI та МСМ₂₅₄, який на 7-у добу змінюється на зворотний і посилюється завдяки появі зворотних кореляцій із МСМ₂₈₀, МДА і ДК.

Отримані результати можна пояснити тим, що ендogenous токсини, які утворюються внаслідок порушення обмінних процесів у клітині або є продуктами її деструкції, здатні викликати пошкоджуючий вплив як на оточуючі тканини, так і на клітини, що віддалені

від зони первинного виділення токсичних речовин. Ця дія проявляється токсичним ураженням паренхіматозних органів, серцевого м'язу, нервової системи тощо, внаслідок чого порушуються фізіологічні механізми адаптації та компенсації організму.

Висновки

1. Гострий токсичний гепатит у білих щурів, спричинений тетрахлоретаном, на 2-у добу експерименту характеризується зменшенням показника ЗФСА, збільшенням рівня EI (EI, МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀) та ліпопероксидації (МДА, ДК).

2. В пізніші терміни показник ЗФСА продовжує зростати, тоді як зазначені рівні EI та ліпопероксидації дещо знижуються.

3. У білих щурів на 2-у добу після введення тетрахлоретану виникає прямий кореляційний зв'язок ЗФСА із EI, МСМ₂₅₄ і МСМ₂₈₀, який на 7-му добу стає зворотним. Подібні зв'язки у зазначені строки мала ЗФСА з МДА і ДК.

Література

1. Вивчення ліпотропної дії поліфенольних екстрактів з насіння винограду на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту / А.Л. Загайко, С.В. Заїка, О.А. Красільникова, І.В. Сенюк // Укр. біофарм. журн. – 2012. – № 1-2 (18-19). – С. 46-49.
2. Ляхович Р.М.. Вплив комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації на перебіг

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гострого тетрахлорметанового гепатиту / Р.М. Ляхович, В.В. Гнатів, А.А. Гудима // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – № 1 (23). – С. 135-137.

3. Пида В.П. Вивчення антиоксидантних та гепатопротекторних властивостей екстракту з бруньок обліпихи крушино-видної на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту / В.П. Пида, Л.С. Фіра // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 2 (13). – С. 84-86.

4. Рибак В.А. Вивчення гепатопротекторної дії екстрактів листя кизилу в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту / В.А. Рибак, О.В. Криворучко, В.А. Самойлова // Фітотерапія. Часопис. – 2013. – № 2 – С. 20-23.

5. Штробля А.Л. Підбір мінімально діючої дози сухого екстракту з листя абрикоса звичайного на моделі тетрахлорметанового ураження печінки / А.Л. Штробля, Л.С. Фіра, П.Г. Лишацький // Фарм. часопис. – 2012. – № 3. – С. 132-136.

6. Хабиор А. Заболевания печени: угрозы в Европе в XXI веке / А. Хабиор // Достижения в области медицинских наук. – 2009. – № 2. – С. 1977-1983.

7. Yew W.W. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity / W.W. Yew, C.C. Leung // Respiriology. – 2006. – № 11. – P. 699-707.

8. Короленко Т.А. Субклеточное распределение кислотных гидролаз печени крыс при токсическом гепатите / Т.А. Короленко, А.Е. Кондрикова, В.Г. Титова // Бюл. exper. биол. и мед. – 1975. – Т. LXXX, № 7. – С. 35-36.

9. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики, Київ, 2001 р. // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.

10. Тагайбаев А.А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Тагайбаев, И.В. Кургузкин, И.В. Ракун // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.

11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

INDICATORS OF THE ENDOGENOUS INTOXICATION AND LIPOPEROXIDATION IN THE DYNAMICS OF ACUTE TOXIC CARBON TETRACHLORIDE ASSOCIATED HEPATITIS

Z.S. Skirak

SUMMARY. *The aim of the work was to find out the specifics endogenous intoxication (EI) and lipid peroxidation and their connection to the binding function of serum albumin (BFSA) in acute toxic carbon tetrachloride associated hepatitis (ATCH) in experiments on white rats.*

During the second day of the experiment on rats that had acute toxic hepatitis caused by carbon tetrachloride characterized by significant decrease of BFSA and increase in the level of EI (EI, MAM₂₅₄, MAM₂₈₀), lipid peroxidation (MDA, CD).

During the next days rate of BFSA continues to increase, whereas levels of EI and lipid peroxidation slightly decrease.

White rats on the second day after introduction of carbon tetrachloride develop a direct correlation between both BFSA and EI, MAM₂₅₄ and MAM₂₈₀ which on the 7th day reverses. Similar connection had BFSA MDA and CD.

Key words: *acute toxic carbon tetrachloride associated hepatitis, endogenous intoxication, liver, binding function of serum albumin.*

Отримано 26.09.2014 р.

© Копча В.С., Фролова Е.Ю., Кадубець О.Я., Копча Ю.В., 2014
УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-085.275.4

В.С. Копча, Е.Ю. Фролова, О.Я. Кадубець, Ю.В. Копча

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФАПЕГУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Харківський національний медичний університет,
Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги

На підставі аналізу результатів лікування 25 хворих на хронічний гепатит С, які отримували новий вітчизняний пегільований інтерферон-альфа-2b – альфапег у комбінації із синтетичним аналогом нуклеозиду рибавіріну (лівел) встановлено, що швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) не залежить від статі й вірусного навантаження і, за даними дослідження, в загальній популяції складає 72,0 %, а рання вірусологічна відповідь (РВВ) – 96,0 %, при 1-у генотипі HCV – 68,4 і 94,7 %, а при 2-у і 3-у генотипі вірусу – 83,3 і 100,0 % відповідно. Профілактичне призначення зазначеної комбінації препаратів протягом 1 місяця, ймовірно, може знизити ризик професійного інфікування медичних працівників вірусом гепатиту С за умови максимально раннього початку такої терапії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, лікування, альфапег, лівел.

На сьогодні найбільш вивченою і досі популярною схемою лікування хворих на хронічний гепатит С (ХГС) є застосування препарату пегільованого інтерферону у комбінації із синтетичним аналогом нуклеозиду рибавірином. Донедавна доступними були тільки два зазначені інтерферони: пегінтрон – пегільований інтерферон-альфа-2b і пегасис – пегільований інтерферон-альфа-2a. Однак рік тому на фармацевтичному ринку України був представлений новий вітчизняний пегільований інтерферон-альфа-2b – альфапег виробництва ТОВ «НБК «Інтерфармбіотек». Як зазначають розробники, цей препарат має ряд фармакологічних переваг: тривалий період напіввиведення, велику стабільність молекули, високу біологічну активність, низьку імуногенність, можливість введення тільки 1 раз на тиждень, які істотно підвищують його терапевтичну ефективність. Ще однією вагомою перевагою перед згаданими аналогами є ціна препарату – вартість курсу комбінованого лікування альфапегом і лівелом становить лише близько 60 % вартості поєднання пегінтрону чи пегасису з рибавірином (копегусом).

Головною метою здійсненого нами непорівняльного клінічного дослідження була комплексна оцінка ефективності, безпеки і переносності комбінованої терапії альфапегом і синтетичним аналогом нуклеозиду рибавіріну (препарат лівел) пацієнтів з ХГС. Дослідження проводили в період з вересня 2013 по серпень 2014 р. Спостерігали 28 пацієнтів зі встановленим діагнозом ХГС. У дослідженні брали участь чоловіки і жінки віком старше 23 років, у сироватці крові яких визначали антитіла до HCV, РНК HCV, а також підвищений рівень аланінамінотрансферази. Середній вік пацієнтів, включених у дослідження, становив 44,6 року.

На сьогодні повністю завершений аналіз даних 25 хворих; при цьому 3 пацієнтів було виключено з аналізу унаслідок недотримання термінів терапії (менше 12 тижнів). За результатами фібротесту, у 4 хворих (16,0 %) визначали ознаки слабого фіброзу печінки, в 3 (12,0 %) – помірного, у 2 (8,0 %) – вираженого. У 19 осіб встановлено 1b генотип HCV, у 5 – 3a і в 1 пацієнта – 2-й.

Альфапег призначали в дозі 120 мкг в тиждень у комбінації з лівелом у дозі 800-1200 мг/добу. Тривалість такої терапії становила від 24 до 48 тиж.

Як основний первинний критерій ефективності лікування в дослідженні розглядалися так звані ШВВ і РВВ – відсутність у крові пацієнта РНК HCV відповідно через 4 і 12 тижнів лікування.

Аналіз отриманих у ході дослідження результатів підтвердив високу ефективність режиму комбінованої протівірусної терапії на основі препаратів альфапег і лівел – ШВВ отримана у 18 (72,0 %), а РВВ – додатково у 6 пацієнтів, що у сумі становило 96,0 %. Як і слід було очікувати, при інфікуванні 1-м генотипом HCV частота ШВВ була нижчою – 68,4 %, ніж за наявності 2-го або 3-го генотипу вірусу – 83,3 %. РВВ була встановлена відповідно у 94,7 і 100,0 % осіб. Лише 1 пацієнт з 1-м генотипом HCV, низьким вірусним навантаженням і вираженим ступенем фіброзу був розцінений як невідповідач на терапію. Важливо, що вік зазначеного пацієнта

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

перевищував 58 років й, до того ж, у минулому він надживав алкоголем. Отримані дані підтверджують відому тезу про те, що ефективність протівірусного лікування суттєво знижує такий чинник, як наявність у пацієнта фіброзу печінки. Це підкреслює величезну значущість для пацієнтів з ХГС якомога раннього початку етіотропної терапії – адже чим раніше буде розпочато лікування, тим більше шансів на його успіх і запобігання прогресуванню хвороби.

Слід зазначити, що стать пацієнтів не мала вагомого впливу на частоту досягнення ШВВ – цей показник виявився однаковим у чоловіків і жінок. Не мав статистично значущого впливу на частоту отримання позитивного результату терапії і рівень початкового вірусного навантаження.

Безумовно, наведені дані попередні. Повноцінним дослідженням стане тільки після отримання й аналізу результатів досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) – зникнення РНК HCV через 24 тижні після закінчення лікування. Однак, як відомо, ШВВ та РВВ чітко корелюють зі СВВ. Тому нині відсутність виявлення лабораторно визначальної у крові пацієнта РНК HCV через 1 і 3 місяці лікування може розглядатися клініцистами як прогностичний чинник досягнення в майбутньому СВВ.

Особливо варто відзначити добру переносність режиму комбінованої терапії препаратами альфапег і лівел: жоден з пацієнтів не припинив участі у дослідженні через розвиток побічних реакцій. Попри це, небажані ефекти були типовими для інтерферонів і рибавіріну: в перші тижні лікування – псевдогрипозний синдром (100,0 %), лейко- і тромбоцитопенія (100,0 %), депресія чи зміни настрою (100,0 %), анорексія (84,0 %), зниження маси тіла (100,0 %), тиреопатії (28,0 %). Щоправда, серйозних побічних реакцій, які вимагали б застосовувати додаткові лікувальні заходи або знижувати дозу препаратів чи відмінити їх, не виникало.

Крім того, апробували можливість застосування зазначеної терапії з профілактичною метою. Так, один з хірургів Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги звернувся за допомогою у зв'язку з тим, що напередодні, під час виконання операції хворому на цироз печінки, асоційований з HCV, отримав наскрізне поранення пальця руки голкою, забрудненою кров'ю пацієнта. Враховуючи дуже високу ймовірність інфікування через попадання великої кількості контамінованого матеріалу безпосередньо у кров лікаря, незважаючи на відсутність офіційних рекомендацій при

подібних аваріях, було вирішено провести профілактичний курс лікування цього хірурга комбінацією альфапегу і лівела у згаданих раніше дозах протягом 1 місяця. Терапія була перенесена без жодних ускладнень. Через 3 і 6 місяців після її закінчення РНК HCV у крові виявлено не було.

Таким чином, на підставі попередніх даних зазначеного дослідження можна зробити такі висновки.

1. Комбіноване застосування препаратів альфапег і лівел може бути повноцінним альтернативним методом лікування хворих на ХГС, у тому числі у випадках інфікування 1-м генотипом HCV, що найважче піддається терапії.

2. ШВВ при застосуванні альфапегу і лівела не залежить від статі й вірусного навантаження і, за даними дослідження, в загальній популяції складає 72,0 %, а РВВ – 96,0 %, при 1-у генотипі HCV – 68,4 і 94,7 %, а при 2-у і 3-у генотипі вірусу – 83,3 і 100,0 % відповідно.

3. Профілактичне призначення зазначеної комбінації препаратів протягом 1 місяця, ймовірно, може знизити ризик професійного інфікування медичних працівників вірусом гепатиту С за умови максимально раннього початку такої терапії.

EXPERIENCE OF APPLICATION ALFAPEG AT CHRONIC HEPATITIS C

V.S. Kopcha, E.Yu. Frolova, O.Ya. Kadubets, Yu.V. Kopcha

SUMMARY. *On the basis of treatment results analysis 25 patients with chronic hepatitis C, which got new domestic pegilatet interferon-alpha-2b – alfapeg in combination with the synthetic analogue of nukleosid of ribavirine (livel) it is set that a rapid virologic answer does not depend on a sex and viral loading and, from data of research, in general population is 72,0 %, and early virologic answer – 96,0 %, at the 1th genotype of HCV – 68,4 and 94,7 %, and at the 2th and 3th genotype of virus – 83,3 and 100,0 % accordingly. The prophylactic setting of the noted combination of preparations during 1 month, probably, can reduce the risk of the professional infecting of medical workers the virus of hepatitis C on condition of the maximally early beginning of such therapy.*

Key words: *chronic hepatitis C, treatment, alfapeg, livel.*

Отримано 2.09.2014 р.

М.А. Ємець

ЕПІДЕМІЧНА СИТУАЦІЯ ЩОДО КОРУ ТА КРАСНУХИ
В УКРАЇНІ

МОЗ України, Український центр з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України

Проаналізовано офіційні статистичні дані щодо захворюваності на кір і краснуху в регіонах України та проведені протиепідемічні заходи у 2013 році.

Ключові слова: кір, краснуха, синдром вродженої краснухи, захворюваність.

У 2013 р. в Україні вперше після епідемічного підйому, що розпочався 2011 р., спостерігається позитивна динаміка щодо захворюваності на кір. Порівняно з попереднім роком відмічається зниження рівня захворюваності на 74,04 %. Зареєстровано 3309 випадків кору проти 12746 у 2012 р., інтенсивний показник – 7,28 (на 100 тис. населення) (табл. 1).

Таблиця 1

Захворюваність на кір населення України

Рік	Всього	На 100 тис.	Діти	На 100 тис.	Дорослі	На 100 тис.
2001	16970	34,6	8012	95,04	8958	22,06
2002	7487	15,52	2485	31,26	5002	12,41
2003	411	0,85	160	2,01	251	0,62
2004	146	0,31	51	0,68	95	0,24
2005	2392	5,04	340	4,69	2052	5,11
2006	42724	90,71	9346	133,71	33378	83,21
2007	1005	2,15	383	5,66	622	1,56
2008	48	0,10	20	0,3	28	0,07
2009	30	0,06	9	0,14	21	0,05
2010	39	0,08	12	0,15	27	0,07
2011	1333	2,9	940	11,63	393	1,04
2012	12746	27,9	7931	99,10	4815	12,8
2013	3309	7,28	2266	28,43	1043	2,78

Зниження рівня захворюваності відмічається у Волинській області на 72,8 %, Дніпропетровській – на 20,0 %, Закарпатській – на 96,8 %, Івано-Франківській – на 99,37 %, Львівській – на 94,68 %, Тернопільській – на 80,2 %, Харківській – на 90,9 %, Хмельницькій – на 14,0 %, Чернівецькій – на 95,1 %, м. Києві – на 38,0 %.

Разом з тим, деякі регіони опинилися в умовах епідемічної небезпеки внаслідок охоплення значних територій та груп населення за відносно короткий період. Найбільш масштабний спалах кору серед дітей з випадками тяжкого перебігу та ускладненнями реєструвався у Рівненській області.

Спалахи кору в дитячих колективах та спорадична захворюваність реєструвалися у всіх регіонах, крім Сумської області: високий рівень – у Вінницькій (38,9), Волинській (14,7), Рівненській (104,2), Тернопільській (22,7), Хмельницькій (15,8) областях; середній – у За-

карпатській (4,65), Київській (5,48), Львівській (6,62), Миколаївській (7,98), Чернігівській (6,67) та м. Києві (4,11); низький – в АР Крим (0,51), Дніпропетровській області (0,27), Донецькій (0,41), Житомирській (1,81), Івано-Франківській (1,74), Кіровоградській (2,41), Луганській (1,32), Одеській (2,44), Полтавській (1,16), Харківській (0,66), Черкаській (1,1), Чернівецькій (2,22).

Спорадична захворюваність та поодинокі випадки без подальшого розповсюдження зареєстровані у Запорізькій області – 1 випадок (0,06), Херсонській – 2 (0,18) та м. Севастополі – 1 (0,26).

Лабораторно підтверджено 36,1 % випадків.

Хворіли переважно діти до 17 років – 68,5 % від числа зареєстрованих: найчастіше у віці 1-4 роки – 23,8 %, 5-9 років – 20,8 %, 10-14 – 8,1 %, у віці до 1 року життя – 5,9 %.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Вікова група 15-19 років становить 15,8 % від числа зареєстрованих випадків, 20-29 років – 16,8 %, старше 30 років – 8,7 %.

Серед захворілих 1141 (34,5 %) особа не отримала жодної дози вакцини проти кору, 710 (21,4 %) – 1 дозу, у 495 випадках (14,9 %) число доз не відоме. Найбільше число захворілих, що отримали 2 дози вакцини – 377 (39,1 %) осіб вікової групи 15-19 років.

Краснуха є більш легким захворюванням та менш контагіозною вірусною інфекцією, ніж кір. Епідеміологічні особливості захворюваності на краснуху покладено в стратегічну програму ВООЗ елімінації краснухи і запобігання випадкам вродженої краснушної інфекції в краї-

нах Європейського регіону. Це пов'язано з тератогенним ефектом вродженої краснушної інфекції, який призводить до переривання вагітності або смерті плода, а також народження дітей з синдромом вродженої краснухи.

У 2013 р. спостерігається зниження рівня захворюваності на краснуху на 34,9 %. Зареєстровано 1271 випадок, що становить 2,8 на 100 тисяч населення проти 12746 (27,9 на 100 тис. нас.) у 2012 р. (табл. 2). Зниження захворюваності відмічається у більшості регіонів, за винятком Дніпропетровської, Донецької, Житомирської, Запорізької, Івано-Франківської, Кіровоградської, Луганської, Львівської, Полтавської областей.

Таблиця 2

Захворюваність на краснуху населення України

Рік	Всього	На 100 тис.	Діти	На 100 тис.	Дорослі	На 100 тис.
2001	79373	161,87	63488	753,12	15885	39,12
2002	162907	332,2	129070	1531,08	33837	83,98
2003	20201	41,88	15835	199,19	4366	10,84
2004	31606	66,14	22075	293,02	9531	23,68
2005	22248	46,9	12641	174,45	9607	23,90
2006	15106	32,07	8152	116,63	6954	17,34
2007	5822	12,45	4186	61,88	1636	4,09
2008	3492	7,52	2867	43,40	625	1,57
2009	2884	6,24	1456	22,40	1428	3,60
2010	2333	5,08	1346	16,44	987	2,6
2011	3667	8,01	2142	26,51	1525	4,04
2012	1952	4,28	1116	13,94	836	2,22
2013	1271	2,80	697	8,74	574	1,53

Найчастіше хворіли діти – у 54,8 %: питома частка дітей вікової групи до 1 року становить 9,5 %, 1-4 роки – 26,4 %, 5-9 років – 29,8 %, 10-14 років – 11,2 %, 15-17 років – 23,1 %.

Найвища захворюваність серед дітей реєструється у Вінницькій області – 40,8 на 100 тис. населення, Волинській – 23,9, Кіровоградській – 24,1, Львівській – 10,3, Рівненській – 20,9, Черкаській – 13,7, Чернігівській – 45,8 при середньому по Україні 8,74 на 100 тис. населення. У цих областях хворіли діти переважно вікової групи 5-9 років.

Серед захворілих значний відсоток дорослих – 45,2 %, зареєстровано 574 випадки, захворюваність на 100 тис. населення становить 1,5. Найчастіше хворіли дорослі у Вінницькій області (5,9 на 100 тис. нас.), Волинській (7,6), Київській (2,9), Кіровоградській (2,3), Полтавській (2,2), Рівненській (2,0), Чернігівській (2,2) областях та м. Києві (4,8).

Випадки вродженої краснухи в останні роки реєструються серед дітей тільки у Київській області у 2012 р. – 3 та у 2013 р. – 4 випадки.

Для запобігання спалахам кору та краснухи необхідно забезпечити відповідний колективний імунітет серед усіх вікових груп, що може бути досягнуто безперервним процесом вакцинопрофілактики та охопленням щепленнями не менше 95 %. Зважаючи на те, що прищеплюваний імунітет не стійкий і короточасний, рекомендується регулярно проводити ревакцинацію згідно з календарем щеплень.

Обсяги виконання профілактичних щеплень за останні роки є недостатніми (табл. 3, 4).

Таблиця 3

Обсяги виконання профілактичних щеплень в Україні (2009-2013 рр.)

Рік	КПК-1(1 рік)	КПК-2 (6 років)
2009	79,7	83,3
2010	56,1	40,7
2011	67,0	55,6
2012	78,8	83,7
2013	55,1	48,6

Таблиця 4

Обсяги виконання профілактичних щеплень у розрізі регіонів (%) за 2013 рік

№ п/п	Область	КПК-1 (1 рік)	КПК-2 (6 років)	КПК-2 (старше 7 років)
1	АР Крим	34,3	17,2	10,1
2	Вінницька	59,7	63,7	36,8
3	Волинська	61,7	61,9	49,6
4	Дніпропетровська	49,4	38,7	24,2
5	Донецька	38,9	25,5	13,0
6	Житомирська	31,5	27,8	23,3
7	Закарпатська	43,9	32,9	6,8
8	Запорізька	44,5	30,7	30,1
9	Івано-Франківська	67,2	55,7	89,0
10	Київська	54,2	41,3	33,6
11	Кіровоградська	80,7	77,9	86,0
12	Луганська	52,4	41,2	43,6
13	Львівська	71,0	80,1	52,7
14	Миколаївська	73,1	68,8	77,8
15	Одеська	59,7	66,8	33,0
16	Полтавська	56,2	51,7	28,4
17	Рівненська	56,8	67,7	59,6
18	Сумська	59,2	54,3	28,4
19	Тернопільська	56,0	56,3	50,6
20	Харківська	48,7	46,1	19,9
21	Херсонська	65,1	52,3	79,4
22	Хмельницька	58,8	53,3	48,4
23	Черкаська	59,8	44,5	33,6
24	Чернівецька	59,3	39,5	15,8
25	Чернігівська	73,3	54,4	68,8
26	м. Київ	64,2	57,0	47,0
27	м. Севастополь	83,0	76,8	99,7
Всього		55,1	48,6	31,0

Місія ВООЗ, яка працювала в Україні у 2012 р., рекомендувала, крім покращання стратегії вакцинопрофілактики, для запобігання розповсюдженню кору проводити обмежувальні заходи в школах, лікарнях і під час проведення масових заходів: контакти із хворими дозволяти тільки раніше щепленим або перехворілим, уникати контакту немовлят та нещеплених дітей молодшого віку з хворим на кір (краснуху); через високий

ризик внутрішньолікарняного інфікування хворих з підозрою на кір госпіталізувати тільки за відповідними показаннями; обмежити контакти між хворими в амбулаторних відділеннях, де є пацієнти з підозрою на кір. Хворих на кір, що потребують госпіталізації, необхідно ізолювати від моменту появи продромальних симптомів і до закінчення п'ятиденного періоду після появи висипки; медичні працівники, що контактують з хворими, підлягають профілактичним щепленням та повинні працювати у захисних масках.

Експерти ВООЗ рекомендували також як економічно доцільну стратегію профілактики кору своєчасне щеплення вакциною КПК (вакцина проти кору, епідемічного паротиту, краснухи) дітей згідно календаря, а також проведення турової (вибіркової) вакцинації дітей, що не отримали планові щеплення.

МОЗ України розпочало роботу щодо елімінації кору та краснухи до 2015 р. відповідно до стратегічного курсу, визначеного Європейським регіональним бюро ВООЗ. Відповідно до наказу МОЗ від 30.07.2013 року № 664, створена Національна комісія з верифікації елімінації кору та краснухи. Вже найближчим часом очікується робота комісії з координації та управління процесом документування елімінації кору та краснухи на основі сучасних підходів і доказової медицини, удосконалення епідеміологічного нагляду, підготовці нормативної документації тощо.

EPIDEMIC SITUATION IN RELATION TO MEASLES AND RUBELLA IN UKRAINE

M.A. Yemets

SUMMARY. Official statistical information is analysed in relation to morbidity on measles and rubella in the regions of Ukraine and disease measures are conducted in 2013 year.

Key words: measles, rubella, syndrome of innate rubella, morbidity.

Отримано 2.04.2014 р.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Колектив авторів, 2014
УДК 616.995.42-036.22(477.52)

В.О. Паничев, Н.В. Цяпа, М.М. Павельєва, С.В. Маціпура, І.В. Кулачковська

АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА КАШЛЮК СЕРЕД ЩЕПЛЕНИХ ОСІБ У 2009-2012 рр. У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Головне управління Держсанепідслужби у Тернопільській області,
Тернопільський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України

На фоні збільшення охоплення щепленнями проти кашлюку встановлено підвищення частки імунізованих осіб серед захворілих дітей певних вікових груп. Серед найбільш імовірних причин можна відмітити недостатню напруженість і тривалість післявакцинного імунітету як наслідок накопичення значної кількості неімунних серед щеплених осіб.

Необхідно посилити мікробіологічний моніторинг збудника кашлюку з метою виявлення штамових відмінностей у межах різних популяцій людей. Доцільність проведення такої роботи ґрунтується на даних літератури про зміни ДНК *B. pertussis*, які дозволили припустити мінливість штамів в умовах багаторічної вакцинопрофілактики, невідповідність антигенів вакцинних і циркулюючих штамів збудника кашлюку, що може сприяти захворюванням щеплених осіб.

Ключові слова: кашлюк, захворюваність, вакцинація.

Проблема кашлюку в Україні та області залишається актуальною. Кашлюк належить до десяти найбільш вагомих причин смертності дітей раннього віку, щоріч-

но реєструють у світі 294 тис. смертей серед дітей від цієї недуги.

Основним заходом, що запобігає захворюваності, є планова вакцинопрофілактика кашлюку. Багаторічний досвід її проведення свідчить про суттєве зниження рівня захворюваності на кашлюк. Проте зараз темп зниження захворюваності в області уповільнився, інтенсивний показник коливається на рівні 0,79-8,79 випадків на 100 тис. населення, періодичні підйоми виникають кожні 2-6 років, до епідемічного процесу активно залучаються щеплені особи. За період 2000-2012 рр. зареєстровано 4 підйоми з піками в 2000, 2006, 2009 та 2011 роках, коли інтенсивні показники відповідно склали 5,73, 6,18, 5,11 та 8,79 випадків на 100 тис. населення. Тобто рівень захворюваності на кашлюк в області в 2009-2012 роках коливався від 5,11 до 8,79 вип. на 100 тис. населення і в середньому складав 5,9 на 100 тис. населення. Рівень охоплення щепленнями проти кашлюку дітей становив 47,3-97,2 %. Частка щеплених серед захворілих досягла в середньому 34,8 % і коливалась від 25,9 до 42,3 % (табл. 1).

Таблиця 1

Частка щеплених осіб серед захворілих на кашлюк у Тернопільській області в 2009-2012 роках

Контингент	Всього захворіло на кашлюк				Кількість щеплених осіб серед захворілих				Частка щеплених осіб серед захворілих (%)				Середній показник щеплених серед захворілих (%)
	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012	
Діти до 1 року	31	14	37	37	2	1	4	6	6,5	7,1	10,8	16,2	10,2
Діти 1-4 років	15	10	37	21	11	4	7	10	73,3	40,0	18,9	47,6	45,0
Діти 5-9 років	9	2	11	16	9	1	10	15	100,0	50,0	90,9	93,8	83,7
Діти 10-14 років	0	1	8	3	0	1	7	1	0	100,0	87,5	33,3	73,69
Підлітки 15-17 років	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	100,0	100,0	100,0
Всього	55	27	94	78	22	7	29	33	40,0	25,9	30,9	42,3	34,8

Протягом аналізованих років найменша частка імунізованих серед захворілих реєструвалась у дітей віком до 1 року порівняно зі старшими дітьми (середній показник 10,2 %), оскільки в цій віковій групі є діти, які ще не досягли віку вакцинації згідно з календарем щеплень.

Щеплені діти віком 1-4 роки залучались до епідемічного процесу значно частіше, ніж діти до 1 року: середній показник 45 %. Це може свідчити про високий рівень охоплення дітей декретованого віку імунізацією проти кашлюку і про те, що циркуляція збудника інфекції відбувається в популяції щеплених осіб. Рівень ураженості щеплених у структурі захворілих віком 1-4 роки займав II місце серед захворілих дітей різного віку (всього щеплених осіб серед захворілих 32).

Частка щеплених серед захворілих дітей від 5 до 9 років коливалась від 50 до 100 % (середній показник 83,7 %) і перебувала після групи дітей 1-4 роки (захворіло 35 щеплених осіб). У групу від 5 до 9 років входять діти 7-9 років, які отримали щеплення 6-7 років назад. Імовірно, втрата поствакцинального імунітету з часом зумовила підвищення питомої частки щеплених серед захворілих молодшого шкільного віку.

Серед осіб 10-14 і 15-17 років реєструвались поодинокі випадки захворювання на кашлюк. Щеплені діти (10-14 років) і підлітки (15-17 років) склали значну частку в структурі хворих, середній показник становив відповідно 73,6 і 100 %. Це підтверджує втрату з роками післявакцинального імунітету та необхідність додаткової імунізації проти кашлюку.

Висновки

1. На фоні збільшення охоплення щепленнями проти кашлюку встановлено підвищення частки імунізованих осіб серед захворілих дітей певних вікових груп. Серед найбільш імовірних причин можна відмітити недостатню напруженість і тривалість післявакцинального імунітету як наслідок накопичення значної кількості неімунних серед щеплених осіб.

2. Необхідно посилити мікробіологічний моніторинг збудника кашлюку з метою виявлення штамових відмінностей у межах різних популяцій людей. Доцільність проведення такої роботи ґрунтується на даних літератури про зміни ДНК *B. pertussis*, які дозволили припустити мінливість штамів в умовах багаторічної вакцинопрофілактики, невідповідність антигенів вакцинних і циркулюючих штамів збудника кашлюку, що може сприяти захворюванням щеплених осіб.

ANALYSIS OF WHOOPING-COUGH MORBIDITY AMONG THE INSTILED PERSONS IN 2009-2012 IN TERNOPIL REGION

V.O. Panichev, N.V. Tsiapa, M.M. Pavelieva, S.V. Matsipura, I.V. Kulachkovska

*SUMMARY. On a background the increase of scope inoculations against a whooping-cough the increase of particle of the immunized persons is set among the diseased children of certain age-dependent groups. Among the most credible reasons it is possible to mark insufficient tension and duration of poistvaccinated immunity as a result of accumulation of unimmune far among the instiled persons. It is necessary to strengthen the microbiological monitoring of exciter of whooping-cough with the purpose of exposure of differences within the limits of different populations of people. Expedience of leadthrough of such work is based on information of literature about the changes of DNA *B. pertussis*, which allowed to assume changeability of cultures in the conditions of long-term prophylaxis, disparity of antigens of vaccine and circulatory cultures of whooping-cough exciter which can be instrumental in the diseases of the instiled persons.*

Keywords: whooping-cough, morbidity, vaccination.

Отримано 19.09.2014 р.

СЛАВНИЙ ЮВІЛЕЙ ДОЦЕНТА МИХАЙЛА АМБРОСІЙОВИЧА ПОЛЯКА



4 жовтня 2014 р. виповнилося 60 років заслуженому лікарю України, кандидату медичних наук, головному лікарю обласної клінічної інфекційної лікарні, доценту кафедри педіатрії з курсом дитячих інфекційних хвороб Ужгородського Національного університету Михайлу Амбросійовичу Поляку.

М.А. Поляк народився 1954 р. у селі Великий Раковець Іршавського району Закарпатської області. У 1981 р. закінчив медичний факультет Ужгородського державного університету (нині Ужгородський національний університет). Підготовку в інтернатурі зі спеціальності «педіатрія» пройшов на базі обласної дитячої лікарні м. Мукачево.

Трудову діяльність розпочав лікарем-педіатром, згодом – головним лікарем Торунської дільничної лікарні Міжгірського району Закарпатської області. З січня 1987 р. по квітень 2000 р. обіймав посаду заступника головного лікаря з лікувальної роботи Міжгірської центральної районної лікарні, з 2000 по 2003 рр. – головний лікар цієї ж лікарні. У січні 2003 р., у зв'язку зі створенням відділу охорони здоров'я Міжгірської райдержадміністрації, призначений його начальником.

16 грудня 2003 р. призначений головним лікарем новоствореної обласної інфекційної лікарні у м. Ужгород, де і працює до сьогодні. Лікарня була створена на

базі типового корпусу інфекційних відділень, який на той час перебував у занедбаному стані. Михайло Амбросійович відразу почав створювати на базі існуючих до того відділень сучасну лікарню. У корпусі лікарні з 2004 по 2007 рр. були здійснені реконструкція та капітальний ремонт, які проводилися без припинення лікувально-діагностичного процесу, внаслідок чого хворі мають можливість лікуватися в умовах, які відповідають європейському рівню.

Михайло Амбросійович Поляк особливу увагу приділяє організації охорони здоров'я для забезпечення ранньої діагностики інфекційних хвороб і надання ефективної кваліфікованої медичної допомоги хворим, забезпеченню закладу медичним інвентарем, медикаментами, витратними матеріалами. Кардинально покращилася та продовжує покращуватися діагностична база лікарні: відкрито клініко-діагностичну лабораторію, яка дає можливість проводити необхідні специфічні та неспецифічні обстеження згідно з вимогами сьогодення, придбано сучасний цифровий рентгенівський апарат і апарат для УЗД, обладнано та відкрито ендоскопічний кабінет. У 2011 р. було придбано апарат «Фіброскан» для діагностики ступенів фіброзу печінки, який став першим в Україні у медичному закладі державного та комунального підпорядкування, а також переносний рентген апарат.

Новою віхою в лікуванні інфекційних хворих з тяжкими та ускладненими формами захворювань стало відкриття у 2008 р. відділення інтенсивної терапії для дорослих і дітей, обладнаного сучасною апаратурою. Все це дало можливість значно покращити діагностично-лікувальний процес, передусім вірусних гепатитів, налагодити діагностику ряду інфекційних хвороб, яка до того на Закарпатті не проводилася, зокрема рота-вірусної інфекції, впровадити нові методи лікування – плазмаферез.

Використання різноманітних специфічних і допоміжних методів обстеження, розширення власної бази діагностичної апаратури дає змогу проводити діагностику дедалі більшої кількості інфекційних хвороб, диференційну діагностику інфекційної та неінфекційної патології на рівні вимог сьогодення. Лікарня забезпечена медикаментами для лікування профільних хворих у широкому, найсучаснішому асортименті згідно зі стандартами

та протоколами надання медичної допомоги інфекційним хворим.

Лікарня є клінічною базою курсів інфекційних хвороб і дитячих інфекційних хвороб медичного факультету та курсу інфекційних хвороб факультету післядипломної освіти УжНУ. Враховуючи заслуги у розвитку інфекційної служби області, у 2008 р. лікарні було надано статус клінічної, а Михайло Амбросійович призначений головним позаштатним спеціалістом управління охорони здоров'я Закарпатської облдержадміністрації зі спеціальності «інфекційні хвороби».

Основним багатством лікарні є її колектив, що сьогорні є сплавом досвіду та молоді, яка останніми роками постійно вливається в нього. Колектив характеризується високим професіоналізмом, чуйне ставлення до хворих та постійна готовність до дій в надзвичайних умовах – при ліквідації епідемій та спалахів інфекційних хвороб. Доказом є успішна ліквідація спалаху черевного тифу восени 2005 р., епідемії грипу наприкінці 2009 – на початку 2010 р., спалаху кору у 2012 р. У квітні 2013 р. на базі ОКІЛ були успішно проведені навчання для виявлення готовності закладів охорони здоров'я, санітарно-епідемічної служби, органів влади при виявленні випадків особливо небезпечних інфекцій. Михайло Амбросійович особисто бере активну участь у лікувально-діагностичному процесі, консилиумах тяжких і діагностичних хворих, регулярних клінічних обходах відділень головного лікаря, надає консультативну та організаційно-методичну допомогу лікарям закладу й іншим лікувально-діагностичним установам області.

Михайло Амбросійович Поляк постійно шукає можливості для лікування хворих, яке нині українською дорогою, любить інтереси хворих перед органами влади в області та місцевого самоврядування. Наслідком цього стало прийняття у 2012 р. обласної програми для лікування хронічних вірусних гепатитів, що дало надію десяткам хворих.

Ювіляр користується заслуженим авторитетом серед колег – інфекціоністів області, які у лютому 2012 р. обрали його головою Асоціації інфекціоністів Закарпатської області.

Завдяки якостям, притаманним Михайлу Амбросійовичу, з колективом закладу рахуються не тільки в області, але й за її межами. Так, у травні 2012 р., на Закарпатті була успішно проведена Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів.

Активна діяльність ювіляра не залишилася поза увагою громадськості. У серпні 2004 р. він був нагородже-

ний відзнакою Закарпатської обласної державної адміністрації «За розвиток регіону», у грудні цього ж року йому присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України», у 2010 та 2014 рр. нагороджений Почесною Грамотою МОЗ України. Михайло Амбросійович неодноразово обирався депутатом Міжгірської районної ради та Закарпатської обласної ради. А очолювана ним установа за результатами 2007 р. стала переможцем шостого щорічного рейтингу «Лідер року-2007» у номінації «Медично-оздоровча діяльність».

Науково-дослідна робота М.А. Поляка пов'язана з вивченням особливостей перебігу інфекційних хвороб в умовах ендемічної зони Закарпаття. У 2013 р. захистив дисертацію й здобув ступінь кандидата медичних наук. Є автором більше 20 наукових статей, надрукованих у вітчизняних і зарубіжних спеціалізованих виданнях.

Михайло Амбросійович протягом багатьох років займається педагогічною діяльністю: спочатку – викладач педіатрії Міжгірського медичного училища, протягом останніх років – асистент, а з 2014 р. – доцент кафедри педіатрії медичного факультету УжНУ. Є співавтором двох навчальних посібників для студентів і бакалаврів медичного факультету УжНУ.

Михайло Амбросійович Поляк зустрічає свій ювілей, сповнений планів на майбутнє для подальшої розбудови інфраструктури лікарні, створення умов для вирішення актуальних проблем інфекційної служби Закарпаття. Серед найближчих планів: побудова сучасної бактеріологічної лабораторії, запровадження специфічної діагностики інфекційних хвороб методом ПЛР, подальше впровадження комп'ютерних технологій в інформаційне забезпечення системи охорони здоров'я, вдосконалення медичної статистики. Невтомність, наполегливість ювіляра вселяє впевненість, що ці та багато інших задумів буде здійснено.

Вітаємо М.А. Поляка з 60-річчям, щиро бажаємо ювіляру міцного здоров'я, щастя, успіхів у починаннях, подальших творчих злетів.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
Асоціація інфекціоністів Закарпаття,
колектив обласної клінічної інфекційної лікарні
м. Ужгород,
кафедра педіатрії з курсом дитячих інфекційних
хвороб УжНУ,
кафедра мікробіології, вірусології, імунології з
курсом інфекційних хвороб УжНУ.*

Отримано 4.10.2014 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