

2(80)2015

- Геогельмінтози
- Інфекційні хвороби в Україні
- Гепатит С
- ВІЛ-інфекція
- Лептоспіроз
- Криптококовий менінгіт

2(80)2015

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор М.А. Андрейчин

Н.А. Васильєва,
Ж.І. Возіанова,
К.С. Волков,
О.П. Волосовець,
В. Гальота,
В.І. Задорожна,
О.Л. Івахів,
С.І. Климнюк (заступник головного редактора),
І.М. Кліщ,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
М.М. Корда,
Л.Т. Котляренко,
С.О. Крамарьов,
Ю.І. Кундієв,
В.Ф. Марієвський,
М.Д. Чемич,
Ю.І. Феценко.

І.В. Богадельніков (Сімферополь),
Н.О. Виноград (Львів),
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),
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),
С. Маріна (Софія, Болгарія),
Л.В. Мороз (Вінниця),
В.Д. Москалюк (Чернівці),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
К.С. Плочев (Софія, Болгарія),
А.О. Руденко (Київ),
О.В. Рябоконт (Запоріжжя),
К.Л. Сервецький (Одеса),
М.С. Суремченко (Дніпропетровськ),
Л.А. Ходал (Харків),
В.Р. Шагінян (Київ),
В.П. Ширококов (Київ),
А.М. Щербінська (Київ),
О.О. Ярош (Київ).

Всеукраїнський науково-практичний
медичний журнал

Заснований у листопаді 1994 року
Виходить з 1995 року щоквартально

Свідцтво про державну реєстрацію дру-
кованого 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 док-
тора і кандидата наук у галузі медицини
Журнал включено до міжнародних науко-
метричних 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.

Одержувач платежу Тернопільський
державний медичний університет;
код 02010830;
р/р 31252273210444 в
ГУДКСУ в Тернопільській обл.;
МФО 838012.

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільського
державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 14 від 24.03.2015 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк
Підписано до друку 28.03.2015 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

Бодня К.І. (Харків)

Регіональна стратегія боротьби з геогельмінтозами та їх профілактики у країнах європейського регіону ВООЗ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Маркович І.Г. (Київ)

Динаміка захворюваності та поширеності інфекційних хвороб в Україні

Козько В.М., Бондар А.Є., Соломенник Г.О., Анциферова Н.В., Амеліна Л.М., Пенков Д.Б. (Харків)

Прогноз ефективності і тактичний вибір протівірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С

Кірієнко В.Т., Зайцев І.А., Потій В.В. (Донецьк, Київ)

Протівірусна терапія при 2,3 генотипі вірусу гепатиту С: клінічний та економічний аналіз її ефективності

Козько В.М., Юрко К.В., Соломенник Г.О., Адейємі А.А. (Харків)

Діагностичне значення визначення С-реактивного білка у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС

Москалюк В.Д., Соколенко М.О., Сорохан В.Д. (Чернівці)

Імунний статус хворих з герпетичною інфекцією на фоні ВІЛ-інфекції/СНІДу

Живиця Д.Г. (Запоріжжя)

Аналіз епідеміологічних показників і прогноз розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Запорізькій області до 2018 року

Подаваленко А.П., Петренко Т.Є., Клещар Л.О., Подаваленко О.В. (Харків)

Оцінка ефективності комп'ютерної програми прогнозування рівня захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит

Васильєва Н.А., Кравчук Ю.А. (Тернопіль)

Лептоспіроз, спричинений комбінацією збудників, у Тернопільській області

Ніколов В.В. (Тернопіль)

Сучасна клініко-епідеміологічна характеристика бешихи на Тернопільщині

Андрейчин Ю.М. (Тернопіль)

Ульт्राструктурні зміни слизової оболонки верхньощелепної пазухи при хронічних синуситах

Ковальчук А.О. (Тернопіль)

Дослідження впливу раннього хірургічного лікування з використанням гідрогелевих регенеративних засобів та губчастих сорбуючих матеріалів на показники мікробного обсіменіння ран

CONTENTS

EDITORIAL

Bodnya K.I. (Kharkiv)

- 5 Regional Strategy for Control and Prevention of Geohelminthiasis in the European Region of WHO

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Markovych I.H. (Kyiv)

- 10 Dynamics of Morbidity and Prevalence of Infectious Diseases in Ukraine

Kozko V.M., Bondar O.Ye., Solomennyk H.O., Antsyferova N.V., Amelina L.M., Penkov D.B. (Kharkiv)

- 17 Prognosis of Effectiveness and Choice of Antiviral Therapy Tactics in Patients with Chronic Hepatitis C

Kiriyenko V.T., Zaitsev I.A., Potiy V.V. (Donetsk, Kyiv)

- 20 Antiviral Therapy of 2/3 Genotypes of Hepatitis C Virus: Clinical and Cost Analysis of its Effectiveness

Kozko V.M., Yurko K.V., Solomennyk H.O., Adeyemi A.A. (Kharkiv)

- 26 Diagnostic Value of Determination of C-Reactive Protein in HIV-Infected Persons, Patients with Chronic Hepatitis C and Co-Infection HIV/HCV

Moskaliuk V.D., Sokolenko M.O., Sorokhan V.D. (Chernivtsi)

- 31 Immune Status of Patients with HSV Infection on the Background of HIV/AIDS

Zhyvytsia D.H. (Zaporizhzhia)

- 38 The Analysis of Epidemiological Indicators and Forecast of HIV Epidemic in the Zaporizhzhya Region to 2018 Year

Podavalenko A.P., Petrenko T.E., Kleshchar L.O., Podavalenko O.V. (Kharkiv)

- 42 Assessment of Computer Program Efficiency in Forecasting the Incidence of Measles, Rubella and Mumps

Vasylieva N.A., Kravchuk Yu.A. (Ternopil)

- 48 Combination of Agents at Leptospirosis in Ternopil Region

Nikolov V.V. (Ternopil)

- 53 Clinical and Epidemiological Characteristics of Erysipelas in Ternopil Region

Andreychyn Yu.M. (Ternopil)

- 55 Ultrastructural Changes of Maxillary Sinus Mucous Membrane at Chronic Sinusitis

Kovalchuk A.O. (Ternopil)

- 59 Study of Early Surgical Treatment with Drugs and Hydrogel Regenerative Sorbent Sponge Materials Indicators Microbial Contamination Sciences

ЗМІСТ

- Ковальчук Л.Й., Мокієнко А.В., Мельник Л.П. (Одеса)
Характеристика контамінації води поверхневих
водойм українського Придунав'я найпростішими
і гельмінтами
- Захарчук О.І., Пішак В.П., Кривчанська М.І., Миронюк
М.Б. (Чернівці)
Поширеність деяких гельмінтозів у Чернівецькій
області
- Паничев В.О., Цяпа Н.В., Павельєва М.М., Кулачковська І.В.,
Маціпура С.В., Годована Н.І., Білинська О.Я., Дементьєв
Ю.Г., Барна Т.Б., Ясіновська С.Є. (Тернопіль)
Результати епідрозслідування спалаху сальмонел-
льозу у Тернопільській області
- Кужко М.М., Процик Л.М., Гульчук Н.М., Аврамчук О.В.,
Гречаник Л.І. (Київ)
Ефективність застосування моксифлоксацину в
інтенсивну фазу протитуберкульозної хіміотерапії
у хворих на вперше діагностований туберкульоз
легень

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- Романенко Т.А. (Харків)
Принципи проведення профілактичних і проти-
епідемічних заходів, напрями боротьби з інфек-
ційними хворобами
- Москалюк В.Д., Возна Х.І. (Чернівці)
Етіопатогенетичні механізми ВІЛ-асоційованих
серцево-судинних захворювань
- Бондаренко А.М. (Кривий Ріг Дніпропетровської обл.)
Криптококовий менінгіт – особливості лікування
(частина І)

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- Паничев В.О., Павельєва М.М., Кулачковська І.В.,
Маціпура С.В., Годована Н.І. (Тернопіль)
Ретроспективний аналіз епідситуації щодо ту-
беркульозу на території Тернопільської області
за 2010-2014 роки

РЕЦЕНЗІЇ

- Андрейчин М.А. (Тернопіль)
Малый В.П. Вирусные гепатиты энтеральные: мо-
нография / В.П. Малый. – Х.: ТОВ «Щедра садиба
плюс», 2014. – 240 с.

CONTENTS

- Kovalchuck L.Yo., Mokiyeenko A.V., Melnyk L.P. (Odesa)
64 Characteristic of Ukrainian Danube Area Surface
Water Sources Contamination with Protozoaires
and Helminths
- Zakharchuk O.I., Pishak V.P., Kryvchanska M.I., Myronyuk
M.B. (Chernivtsi)
67 Prevalence Some of Helminths in Chernivtsi
Region
- Panychev V.O., Tsyapa N.V., Pavelyeva M.M., Kulachkovs-
ka I.V., Matsipura S.V., Hodovana N.I., Bilynska O.Ya.,
Dementiev Yu.H., Barna T.B., Yasinovska S.Ye. (Ternopil)
73 Epidemiological Results of Salmonellosis Outbreaks
in Ternopil Region
- Kuzhko M.M., Protsyk L.M., Hulchuk N.M., Avramchuk O.V.,
Hrechanyk L.I. (Kyiv)
75 Efficiency of Application Moxifloxacin in the Intensive
Phase of Antituberculosis Chemotherapy in Patients
with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis

REVIEWS AND LECTURES

- Romanenko T.A. (Kharkiv)
80 Principles of Preventive and Anti-Epidemic Measures,
Directions for the Control of Infectious Diseases
- Moskaliuk V.D., Vozna Kh.I. (Chernivtsi)
86 Etiopathogenetical Mechanisms of HIV-Associated
Cardiovascular Diseases
- Bondarenko A.M. (Kryvy Rih Dnipropetrovsk region)
93 Cryptococcal Meningitis Particularities of the
Treatment (Part I)

BRIEF REPORTS

- Panychev V.O., Pavelyeva M.M., Kulachkovska I.V., Matsipura
S.V., Hodovana N.I. (Ternopil)
108 Retrospective Analysis Epidemiological Situation for
Tuberculosis in Ternopil Region During 2010-2014

BOOK REVIEWS

- Andreychyn M.A. (Ternopil)
111 Maly V.P. Viral Hepatitis Enteric : Monograph /
V.P. Maly. – Kharkiv: TOV «Shchedra Sadyba Plus»,
2014. – 240 p.

© Бодня К.І., 2015
УДК 616.995.1-084(4-01)

К.І. Бодня

РЕГІОНАЛЬНА СТРАТЕГІЯ БОРОТЬБИ З ГЕОГЕЛЬМІНТОЗАМИ І ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ У КРАЇНАХ ЄВРОПЕЙСЬКОГО РЕГІОНУ ВООЗ

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України



Представлено стан боротьби з геогельмінтозами і профілактики в країнах Європейського регіону ВООЗ. Показано, що на основі вивчення біологічної організації та епідеміології геогельмінтозів здійснюється Регіональна стратегія ВООЗ, що сприяє правильній організації заходів боротьби та профілактики.

Ключові слова: геогельмінтози, Регіональна стратегія ВООЗ,

Першочергова проблема охорони здоров'я в країні, як і раніше, – це реформування медицини. Реформування системи первинної медико-санітарної допомоги на засадах загальної практики – сімейної медицини має забезпечити вдосконалення системи медичної допомоги, наблизити її до кожної сім'ї.

У системі боротьби з паразитарними хворобами суттєву роль відіграють амбулаторно-поліклінічні установи, у тому числі амбулаторії сімейної медицини. Сімейний лікар повинен здійснювати діагностику, надавати первинну допомогу і, що особливо важливо – проводити первинну профілактику паразитарних хвороб.

В рамках концепції реформи охорони здоров'я визначено, що метою і критерієм управління має бути якість медичної допомоги. Але якість визначається насамперед забезпеченням виявлення захворювань на ранній стадії. Ефективне рішення проблем профілактики паразитарних хвороб неможливо без спеціальної підготовки лікарів загальної практики з питань клініки і діагностики паразитарних хвороб.

В останні роки істотно переглядається соціальна значимість паразитарних (інвазійних) хвороб. Найбільшу групу з них становлять гельмінтози. Вони спричиняються паразитичними черв'яками, або гельмінтами – багатоклітинними організмами, що різко відрізняються по своїй біології від інших живих збудників: вірусів, бактерій, найпростіших.

Гельмінтози, що передаються через ґрунт, широко розповсюджені в усіх регіонах ВООЗ. Інвазованість населення на геогельмінтози коливається залежно від регіону, його соціальних, клімато-географічних та інших характеристик. За оцінками експертів ВООЗ, близько 2 млрд людей у світі інвазовано на геогельмінтози і, таким чином, представляють серйозну проблему для громадської охорони здоров'я. Передаючись через ґрунт, воду та інші об'єкти довкілля, забруднені інвазійним матеріалом, геогельмінтози, що були поширені в багатьох країнах світу, асоціюються в даний час з убогістю і низьким соціально-гігієнічним статусом населення. У багатьох частинах світу ці хвороби поступово зникають завдяки поліпшенню життєвих умов та гігієни.

Соціально-економічні передумови та природні стихійні лиха (військові конфлікти, землетруси, повені та ін.) призводять до різкого підвищення захворюваності населення на геогельмінтози. Масові переміщення населення і скупчення біженців, низький санітарний стан, відсутність системи видалення нечистот, якісної питної води – питання особливої уваги при боротьбі з геогельмінтозами в таких умовах.

Традиційно в літературі та в основних документах ВООЗ до групи геогельмінтозів зараховуються аскаридоз, трихоцефальоз, анкилостомідози і стронгілоїдоз

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

– «рутинні» геогельмінтози людини. У науковій літературі все ширше обговорюється питання введення в цю групу «нового» гельмінтоза – токсокароза, який за своєю епідеміологічною сутністю є геогельмінтозом, лише з тими відзнаками, що джерелом зараження є інвазовані тварини, а інвазія в організмі людини, як правило, має більш агресивний перебіг.

За даними Центрів з контролю і профілактики захворювань (Атланта, США), у світі орієнтовно від 807 000 до 1 121 000 осіб інвазовано аскаридами, від 604 000 до 795 000 – волосоголовцем і від 576 000 до 740 000 – анкілостомами.

ВООЗ визнає значення геогельмінтозів як фактора, що підриває здоров'я населення Землі на всіх континентах. Стратегічною віхою стало прийняття в 2001 р. Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я резолюції 54.19, в якій була визначена глобальна мета – охопити дегельмінтизацією 75 % дітей шкільного віку, що мають ризик розвитку геогельмінтозів. За оцінками ВООЗ, більше 200 млн дітей шкільного віку у світі отримали лікування. Стратегія успішно розвивалася. У 2011 р. охоплення дегельмінтизацією склало 30 % дітей шкільного віку; в 2012 р. дегельмінтизації було піддано 212 млн дітей, що забезпечило більше 40 % охоплення, а тільки за два місяці 2013 р. дегельмінтизація була проведена 189 млн дітей із цільової групи 295 млн. (Eliminating soil-transmitted helminthiasis as a public health problem in children: Progress report 2001–2010 and strategic plan 2011–2020, WHO, 2012).

Отримує все більшого розвитку програма «Забуті тропічні хвороби» – хвороби, які не отримали належної уваги з боку співтовариства, донорів та осіб, які здійснюють планування заходів громадської охорони здоров'я. До них належать і геогельмінтози.

Протягом ряду років Європейське регіональне бюро ВООЗ послідовно здійснює активні кроки з консолідації країн-учасниць ЄвроВООЗ навколо проблеми «Довкілля і здоров'я». Такі конференції за участю міністрів охорони здоров'я та міністрів охорони довкілля пройшли у Франкфурті (1989), Гельсінкі (1994), Лондоні (1999) і Будапешті (2004), які вивели такі проблеми як «навколишнє середовище – вода – гігієна і санітарія – здоров'я і діти» на рівень державного бачення в Європейському регіоні.

Новий стимул до розвитку процесів дала П'ята міністерська конференція з питань довкілля та охорони здоров'я, яка відбулася в м. Парма у 2010 р. і пройшла під егідою «Захистимо здоров'я дітей в змінному середовищі». Декларація, яка увійшла в історію під назвою Пармська Декларація, прийнята і схвалена 53 державами-членами ЄвроВООЗ, сприяє зміцненню взаємної співпраці країн у здійсненні практичних заходів

у галузі охорони навколишнього середовища і здоров'я, а також нарощування зусиль з розробки, вдосконалення та впровадження дій в даній області.

Країни виділили першу головну регіональну пріоритетну задачу – захист здоров'я населення шляхом поліпшення доступу до безпечного водопостачання та санітарних зручностей, тим самим ввівши в площину активних дій ідеологію і глобальне бачення «Вода, Санітарія, Здоров'я». Країни заявили: «Ми будемо прагнути забезпечити для всіх дітей доступ до безпечного водопостачання та санітарних зручностей в дошкільних дитячих установах, школах, медичних установах і місцях рекреаційного водокористування до 2020 р., а також вживати всіх заходів для підвищення рівня дотримання гігієнічних вимог».

17-19 грудня 2012 р. у м. Бонн (Німеччина) відбулася нарада «На шляху до Стратегічного Плану Дій щодо ліквідації геогельмінтозів у дітей в Європейському регіоні ВООЗ», на якій були присутні представники 14 країн і численні консультанти ВООЗ. Нарада намітила основні напрямки діяльності і кроки, які треба зробити до розробки Регіональної Стратегії.

Для розробки Регіональної Стратегії, спрямованої на боротьбу з даною групою паразитарних захворювань і їх профілактику, знадобилося вивчення стану цього питання в країнах. ЄвроВООЗ здійснила подібне дослідження в 12 країнах серед служб, залучених у діяльність з цієї боротьби та профілактики (Єжов М.Н., Давидянц В.А. Стан боротьби та профілактики геогельмінтозів у країнах Європейського регіону ВООЗ. Технічна доповідь, 2013).

У результаті аналізу ситуації з геогельмінтозів можна відзначити такі основні проблеми, що стоять перед країнами й створюють серйозні бар'єри для організації ефективної системи заходів боротьби та профілактики. Це стосується таких питань, як плінність кадрів і низька підготовка медичного персоналу в цілому, неякісна діагностика паразитарних хвороб, слабка наукова, нормативна та навчально-методична база та ін. Необхідно розвивати системи лабораторного забезпечення, клінічного ведення, епідеміологічного та еколого-фенологічного нагляду в загальній системі побудови заходів з боротьби з геогельмінтозами та їх профілактики, а також розвивати науковий компонент і медико-гігієнічну освіту населення в цій інтегральній системі. Соціально-економічні складнощі мають також негативний вплив.

Геогельмінтози володіють значними особливостями, які суттєво відрізняють їх від інших паразитарних захворювань взагалі та інших гельмінтозів зокрема. Біологія та епідеміологія геогельмінтозів внаслідок незмірно більш складної біологічної організації їх збудників вельми своєрідна. Водночас вивчення і

пізнання таких особливостей геогельмінтозів не тільки збагачує епідеміологію як науку, а й сприяє правильній організації заходів боротьби та профілактики.

Збудники більшості геогельмінтозів-антропонозів є еволюційно найдавнішими паразитами, добре адаптованими до захисних механізмів організму людини. Вони лише в поодиноких випадках, при інтенсивній інвазії, викликають тяжкі ускладнення. У більшості випадків гостра фаза хвороби (алергоз) не діагностується, а хронічна має субклінічний перебіг або перебігає у формі паразитоносійства. Для порівняння – збудники гельмінтозів-зоонозів адаптовані до організму людини менше і тому частіше обумовлюють тяжкий перебіг інвазії (ехінококоз, фасціольоз, японський шистосомоз); вельми тяжкі прояви, головним чином алергійного характеру, викликають паразити тварин, не здатні розвиватися в організмі людини до зрілого стану, наприклад токсокара (геогельмінтоз-зооноз), що є біологічно чужорідним для людини.

У процесі еволюції геогельмінтів висока адаптованість до організму хазяїна стала важливою умовою максимально можливого збереження паразита як виду. Субклінічне або безсимптомне паразитоносійство призводить до їх пізньої або випадкової діагностики, період виділення пропагативної стадії подовжується, йде широка забрудненість навколишнього середовища яйцями геогельмінтів, підвищується шанс дозрівання яєць і, як результат, зараження людини. Збереження «собі подібного» – основна функція паразитичного організму.

Для здійснення одного повного циклу розвитку геогельмінта, або одного обороту інвазії, потрібен значний час. Наприклад, від моменту виділення яйця аскариди з організму людини до повного розвитку з цього яйця статевозрілої особини в організмі іншої людини потрібно не менше трьох з половиною місяців. Цей термін складається з часу, необхідного для розвитку яйця в ґрунті (не менше 2 тиж.) і часу розвитку аскариди в організмі людини (близько 3 міс.). Тому при появі джерел інвазії в місцевості, раніше вільної від даного гельмінтозу, інвазія охоплює місцеве населення повільно, протягом кількох місяців або років. Аналогічно відбувається процес і при інших геогельмінтозах.

Цікавий факт: у північних районах поширення анкілостомідозів з вираженою зміною пір року циркулюють штами анкілостом, личинки яких можуть зберігатися в організмі людини в пасивному стані протягом 8 міс., а потім продовжують і закінчують розвиток. **Завдяки цьому** яйця виходять у зовнішнє середовище у найбільш сприятливий для їх розвитку час.

Зазвичай геогельмінтози існують у формі ендемії, коли ураженість ними залишається на постійному рівні протягом більш-менш невизначеного часу. Тому для геогельмінтозів є характерним поняття – «ендемічна за

таким-то геогельмінтозом територія». Епідемічні спалахи при геогельмінтозах – явище вкрай рідкісне.

Поширеність геогельмінтозів у населеному пункті (громаді) залежить від напряму господарства, типу будинків і ступеня благоустрою. Землеробський напрямок (зокрема, плодоовочівництво) сприяє поширенню геогельмінтозів. Поширеність геогельмінтозів обумовлює відсутність туалетів або їх неправильна конструкція, яка призводить до забруднення території фекаліями і водопроводу, а крім того, нестача води перешкоджає підтримці чистоти. За наявності каналізації, що задовольняє сучасні вимоги, поширеність геогельмінтозів скорочується, проте будівництво каналізації без очисних споруд призводить до протилежного результату, оскільки забруднення території і прилеглих водойм посилюється (а вода таких водойм може використовуватися для купання дітей, побутових цілей і зрошення присадибних ділянок й сільськогосподарських угідь).

Як правило, у сільській місцевості ураженість на геогельмінтози вище, ніж у містах, де вона наростає від центру до периферії, де тип забудови наближається до сільського. У містах умови для передачі геогельмінтозів дуже несприятливі, оскільки їх передача вимагає наявності ділянок оброблюваної землі. Городяни, навіть не виїжджаючи з міста, звичайно, можуть заразитися багатьма з геогельмінтозів за рахунок, наприклад, завезення із сільських місцевостей продуктів харчування, забруднених збудниками, але ураженість городян, як правило, не досягає ураженості сільських жителів. Тут втім, багато залежить від організації постачання міста. Наприклад, місто, що знаходиться в благополучній щодо даних гельмінтозів зоні, може забезпечуватися здалеку овочами, забрудненими яйцями геогельмінтів.

Створення очисних споруд (великих у містах і дрібних селищного характеру) є ілюстрацією антропогенного впливу на епідемічний процес. Перебої в їх функціонуванні або неправильна експлуатація можуть призвести до колосального забруднення навколишнього середовища інвазійним матеріалом геогельмінтів. Недотримання термінів експозиції компостних куп (компост – тверда фаза, що утворюється після очистки стічних вод) може привести до збереження життєздатності яєць геогельмінтів у них, а подальше використання компосту на полях призведе до забруднення як ґрунту, так і сільськогосподарської продукції життєздатними яйцями геогельмінтів. Те ж стосується і недотримання режимів очищення рідкої фази стічних вод, яка після неякісної очистки надходить у довколишні водойми та річки. Тому очисні споруди є важливим об'єктом епідеміологічного нагляду, що формує ареали і групи ризику.

Тяжкість клінічних проявів при геогельмінтозах, як правило, знаходиться в прямій залежності від кількості

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

паразитичних особин. Оскільки при одноразовому зараженні число особин в організмі людини не зростає, то можна стверджувати, що тяжкість клінічних проявів прямо залежить від кількості заразного початку, що надійшов в організм хазяїна при першому зараженні, і від кратності повторних заражень. У випадку розвитку достатнього імунітету і припинення повторних заражень організм поступово звільняється від гельмінтів.

Існує пряма залежність між інтенсивністю інвазії та інтенсивністю передачі геогельмінтозів. Однак від інтенсивності передачі залежить також ураженість, причому залежність тут також пряма. Тому має місце пряма залежність між ураженістю та інтенсивністю інвазії, а отже, і тяжкістю клінічного перебігу. Причому ці залежності прямі, але не пропорційні, оскільки існують зворотні зв'язки, що регулюють чисельність паразитів.

Стає ясним, що чим вище ураженість в осередку, тим частіше спостерігаються тяжкі випадки геогельмінтозів. Так, наприклад, у країнах, де аскаридоз широко розповсюджений, нерідкі і випадки так званого хірургічного аскаридозу, коли аскариди, накопичуючись масами в кишечнику, призводять до його непрохідності та інших хірургічних ускладнень. В той же час, у країнах, де ураженість низька, аскаридоз зазвичай перебігає субклінічно, а випадки хірургічного аскаридозу є казуїстикою.

При проведенні клініко-епідеміологічних паралелей стають важливими і питання правильної реєстрації результатів лабораторних досліджень. В журналі реєстрації результатів лабораторних досліджень на гельмінтози обов'язково повинні вказуватися, наприклад, «виявлені незапліднені яйця аскарид». А сам цей факт повинен знайти свою клінічну (низька інтенсивність інвазії) і епідеміологічну (інвазований не представляє значущості як джерело заразного початку) інтерпретації.

Оскільки ураженість різних груп населення на геогельмінтози неоднакова, неоднакова і тяжкість перебігу. Найбільш тяжко гельмінтози перебігають у групах зі значним ураженням, в першу чергу серед дітей.

Згідно з основними складовими епідемічного процесу, при геогельмінтозах повинні застосовуватися заходи, спрямовані на знищення збудника. Знищення збудника здійснюють шляхом лікування інвазованих. Цей метод особливо важливий і ефективний, оскільки геогельмінтози є антропонозами.

Коли ураженість населення висока і перевищує певний регламентований рівень, в осередку проводять масове лікування (масову дегельмінтизацію), при якому препарат призначають поголовно всім жителям і роздають його при подвірних обходах, а також в організованих колективах. Залежно від рівня ураженості населення та специфіки осередку застосовують різні схеми масової дегельмінтизації.

Протигельмінтозні заходи у зв'язку з використанням різними гельмінтами однакових шляхів передачі виявляються спрямованими зазвичай не проти якогось одного, а відразу проти кількох гельмінтозів.

Вакцини проти гельмінтозів досі не існує. У травні 2001 р. Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я була прийнята програма профілактичної хіміотерапії глистових інвазій – проведення регулярних профілактичних курсів прийому антигельмінтного препарату широкого спектру дії. Альбендазол – антигельмінтний препарат найбільш широкого спектра дії з високим профілем безпеки, рекомендований ВООЗ для контролю над захворюваністю гельмінтозами.

Таким чином, з урахуванням об'єктивних (здатність інвазійного матеріалу досить довго зберігати інвазійні властивості у зовнішньому середовищі) і суб'єктивних (соціально-економічний стан країн й існуюче положення з організації заходів боротьби та профілактики) чинників, постановку мети – елімінація геогельмінтозів на найближчу перспективу – слід вважати передчасною.

ВООЗ вважає, що для кожної країни ЄвроВООЗ необхідна розробка Національних стратегій з боротьби та профілактики геогельмінтозів, у зв'язку з чим основоположні документи ВООЗ – Регіональна Стратегія з боротьби і профілактики геогельмінтозів у країнах Європейського регіону ВООЗ – будуть мати для країн важливе не тільки методичне, але й політичне значення.

Для досягнення мети – елімінації геогельмінтозів – ВООЗ вважає пріоритетними такі стратегічні напрямки:

1. інституційний розвиток системи;
2. розвиток директивної і нормативно-методичної бази;
3. розвиток кадрового потенціалу;
4. розвиток системи клініко-діагностичної та лікувально-оздоровчої допомоги населенню;
5. розвиток системи епідеміологічного нагляду;
6. розвиток системи медико-гігієнічної освіти і санітарної освіти населення;
7. зміцнення науково-дослідного потенціалу;
8. розвиток міжсекторальної діяльності та партнерства.

На жаль, Україна знаходиться тільки на початку шляху до Регіональної Стратегії з боротьби і профілактики геогельмінтозів. Протягом тривалого часу на кожному Пленумі Асоціації інфекціоністів України, проаналізувавши епідеміологічні та інфекційні процеси і дані нових наукових досліджень, констатується, що інфекційні та паразитарні захворювання становлять суттєву загрозу генофонду і національній безпеці України. Але в країні проводиться реорганізація паразитологічної ланки, що викликає занепокоєння і здатна призвести до незворотних негативних наслідків. У даний час проводиться

скорочення санітарно-епідеміологічних закладів, в основному, за рахунок паразитологів. Знищені всі паразитологічні відділи, імовірно залишається по одному лікарю-паразитологу на область і по одному – на місто. Скорочується число ентомологів, в деяких областях майже повністю.

«Паразитологія» сьогодні – це напрямок, за яким працюють спеціалісти-паразитологи, ентомологи, лаборанти паразитологічних відділів. Діагностикою паразитарних хвороб також займаються лікарі-лаборанти клініко-діагностичних лабораторій лікарень. Лікують хворих (і дітей, і дорослих) лікарі лікувального профілю. Якщо спеціальність «паразитологія» приєднати до спеціальності «інфекційні хвороби», або «дитячі інфекційні хвороби», або «лабораторна діагностика», або «епідеміологія», то при цьому не будуть враховуватися інші напрямки діяльності за цією спеціальністю. Спеціаліст з паразитології, об'єднавши всі ці напрямки, допоміг би скоординувати роботу спеціалістів санітарної служби з роботою фахівців з лабораторної діагностики та лікувального профілю для вирішення питання профілактики і боротьби з паразитарними хворобами в Україні.

Література

1. Бодня К.І. Аскаридоз: навчальний посібник / К.І. Бодня, Л.В. Холтобіна. – МОЗ України ; ХМАПО. – Харків: САМ, 2004. – 36 с.
2. Дегельминтизация детей школьного возраста: Справочник для руководителей программ по борьбе с гельминтозами. – 2-е изд. ВОЗ, 2011. – 75 с.
3. Ежов М.Н. Состояние борьбы и профилактики геогельминтозов в странах Европейского региона ВОЗ:

технический доклад / М.Н. Ежов, В.А. Давидянц. – WHO/Euro, 2013.

4. Основные показатели здоровья населения в Европейском регионе ВОЗ. – 2012. – 16 с.

5. Пармская Декларация по окружающей среде и охране здоровья. EUR/55934/5.1, 22 января 2010 г, 100104.

6. Preventive chemotherapy in human helminthiasis. Coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: a manual for health professionals and programme managers. Geneva, World Health Organization, 2006 (also available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547103_eng.pdf).

7. Helminth control in school-age children: a guide for managers of control programmes. Second edition. Geneva, World Health Organization, 2012 (also available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548267_eng.pdf).

REGIONAL STRATEGY FOR CONTROL AND PREVENTION GEOHELMINTHIASIS IN THE EUROPEAN REGION OF WHO

K.I. Bodnya

SUMMARY. The article presents the fight and prevention of geohelminthiasis in the European Region of WHO. It is shown that based on the study of biological organization and Epidemiology geohelminthiasis carried WHO regional strategy that promotes proper organization of control measures and prevention.

Key words: geohelminthiasis, WHO regional strategy.

Отримано 22.03.2015 р.

І.Г. Маркович

ДИНАМІКА ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА ПОШИРЕНOSTІ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ В УКРАЇНІ

Науково-координаційне управління Апарату Президії Національної академії медичних наук України

Висвітлено питання інфекційної захворюваності в Україні за класами хвороб, згідно з Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду (МКХ-10), а також за даними галузевої статистичної звітності санітарно-епідеміологічної служби. Визначені загальні тенденції та регіональні особливості у динаміці найважливіших епідеміологічних показників.

Ключові слова: захворюваність, поширеність, епідеміологія.

Серед людей та тварин циркулює безліч мікроорганізмів, зокрема збудників небезпечних та особливо небезпечних інфекцій. Деякі патогени мають давню історію, інші – лише на початку свого розвитку. Однак всі вони заслуговують на увагу як дослідників, так і пересічних людей, оскільки перші повинні, вивчивши властивості бактерій чи вірусів, запропонувати методи боротьби з ними, інші – навчитись елементарних правил захисту від біологічних «паразитів».

В Україні щорічно за медичною допомогою звертаються мільйони людей, реєструється 8-9 млн випадків інфекційних хвороб. Найбільше впливають на стан здоров'я населення грип і гострі респіраторні інфекції, вірусні гепатити, туберкульоз, ВІЛ/СНІД, інфекції, керовані засобами специфічної профілактики, паразитози [1-3]. Разом з тим, існує величезна кількість хворих, які через ряд обставин не звертаються до медичних працівників за допомогою і не потрапляють до офіційної статистики.

Метою даного дослідження було вивчення інфекційної захворюваності населення України в динаміці за 20 років.

Матеріали і методи

Проаналізовано дані статистичних звітів медичних закладів і Центру медичної статистики МОЗ України, а також матеріали галузевої звітності Державної санітарно-епідеміологічної служби за 1994-2013 рр. Під час виконання даного дослідження використано широко відомі та вживані статистичні методи [1-3].

Результати досліджень та їх обговорення

До переліку показників, які різнобічно характеризують здоров'я населення і підлягають динамічному спостереженню та аналізу, належать захворюваність і поширеність хвороб, їх статево-вікові, територіальні особливості тощо. В даній роботі проаналізовано загальні тенденції захворюваності та поширеності хвороб за всіма класами та за Класом І. МКХ-10 «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби».

Проведений ретроспективний аналіз дозволив констатувати, що в Україні з високим рівнем достовірності ($R^2=0,95$) спостерігається погіршення стану здоров'я населення, про що свідчать показники поширеності хвороб серед всього населення (мал. 1).

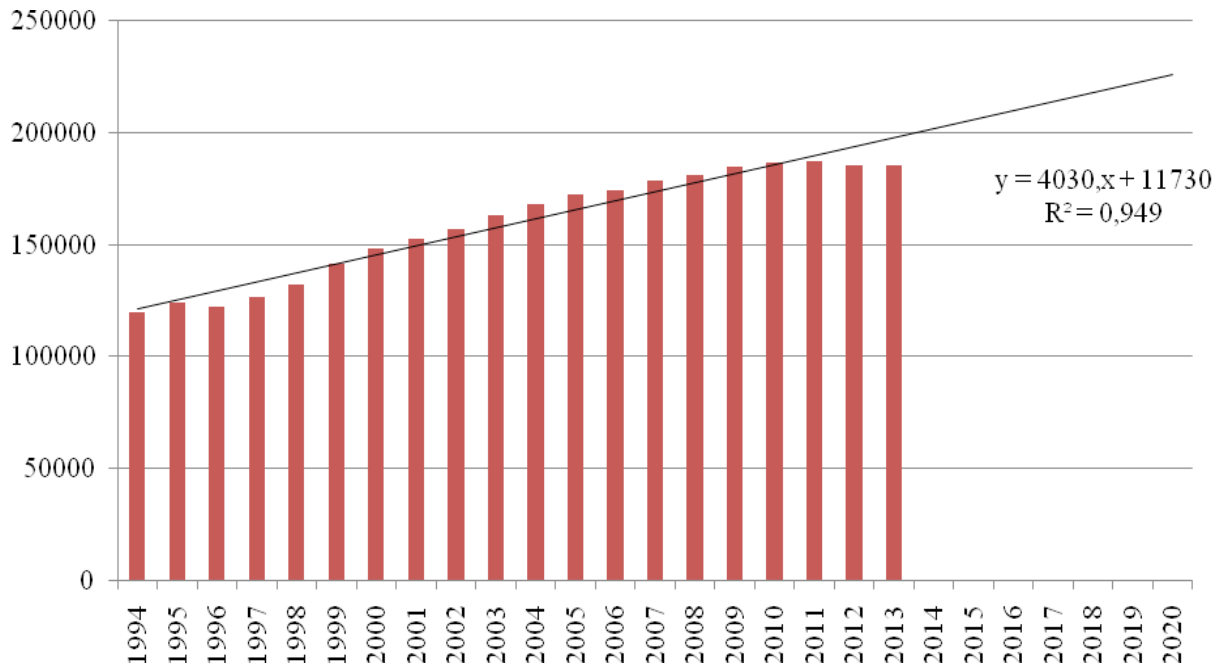
У найближчі роки можна очікувати подальшого збільшення кількості випадків захворювань за всіма класами хвороб. Прогнозні значення можуть сягати від 205975,2 випадків на 100 тис. відповідного населення у 2015 р. до 226128,2 випадків у 2020 р., при тому, що в 1994 р. цей показник складав лише 119711,1 випадків.

Стосовно динаміки показників первинної захворюваності можна припустити, що в наступні 5-6 років цей показник теж продовжуватиме зростати. Прогнозні значення складатимуть від 73498,4 у 2015 р. до 76216,9 випадків на 100 тис. відповідного населення у 2020 р. (фактичний показник у 1994 р. становив 60582,2 випадки, мал. 2).

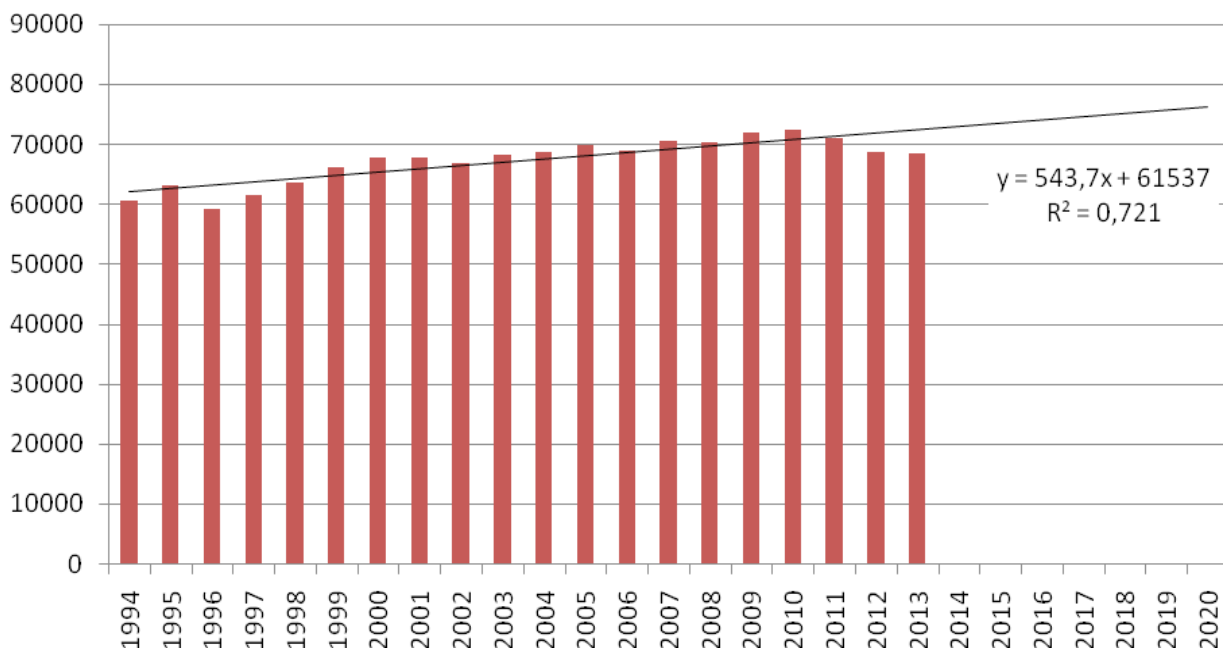
Таким чином, за 20 років спостереження (1994-2013 рр.) показник поширеності хвороб (за всіма класами) серед всього населення зріс на 55,1 %, що свідчить про накопичення випадків хронічної патології. Показник первинної захворюваності змінився не так глобально – лише на 12,9 %.

Причинами цих змін можуть бути об'єктивні чинники, які сприяють зростанню поширеності хвороб, зокрема, завдяки подовженню тривалості життя відбувається збільшення частки осіб старшого віку, для яких притаманно накопичення хронічної патології, а також, можливо, певне підвищення доступності та якості надання медичної допомоги.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Динаміка поширеності хвороб за всіма класами серед населення України за 1994-2013 рр. (на 100 тис. нас.) та прогноз до 2020 р.

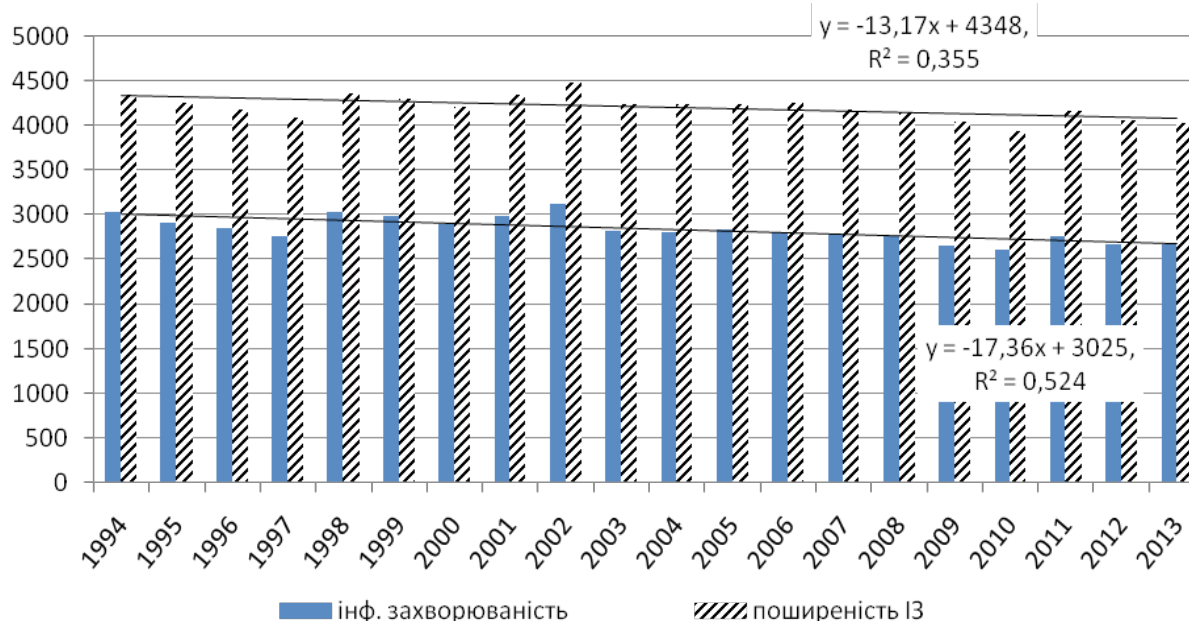


Мал. 2. Динаміка захворюваності за всіма класами серед населення України за 1994-2013 рр. (на 100 тис. нас.) та прогноз до 2020 р.

Стосовно Класу І. МКХ-10 «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби» спостерігалась протилежна ситуація

– відбулось зниження показників захворюваності та поширеності на 7,2 та 11,9 % відповідно (мал. 3).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 3. Динаміка захворюваності та поширеності хвороб, віднесених до класу «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби», протягом 1994–2013 рр. (на 100 тис. нас.).

Якщо у 1994 р. було зареєстровано серед всього населення понад 2,25 млн випадків інфекційних хвороб (4350,7 на 100 тис. відповідного населення), то у 2013 – трохи більше 1,83 млн випадків (4038,8 на 100 тис. відповідного населення). Показники поширеності деяких інфекційних і паразитарних хвороб коливались від 4493,3 випадків у 2002 р. (максимальний показник) до 3948,7 випадків на 100 тис. населення у 2010 р. (мінімальний показник).

В 1994 р. до класу «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби» було включено 1,58 млн випадків вперше виявлених хвороб (3043,4 на 100 тис. відповідного населення), у 2013 р. цей показник зменшився до 1,21 млн випадків (2680,9). Протягом періоду, що аналізувався, показники первинної інфекційної та паразитарної захворюваності перебували в межах від 3129 випадків (2002 р., максимальний показник) до 2611,2 випадків на 100 тис. населення (2010 р., мінімальний показник).

Питома вага інфекційних і паразитарних хвороб серед усіх виявлених та зареєстрованих захворювань (за всіма класами хвороб) протягом останніх років не перевищувала 4-5 %, зокрема, в 1994 р. складала 3,6 %, а у 2013 р. – 2,2 %.

Незважаючи на певні коливання у показниках захворюваності та поширеності у бік їх зростання чи зниження (показники достовірності апроксимації складають $R^2=0,5$ та $R^2=0,4$, відповідно), рівень інфекційної та паразитарної захворюваності залишається

достатньо стабільним, що обумовлено безперервною циркуляцією серед населення збудників цих хвороб. А тому інфекційні хворі вимагають постійної уваги з боку організаторів системи охорони здоров'я. З числа всіх осіб, які перебували під диспансерним наглядом на кінець 2013 р., 1,9 % припадало на хворих з інфекційною патологією.

Аналіз територіального розподілу виявлених випадків показав, що на початку спостереження (1994 р.) в 11 областях показники поширеності «деяких інфекційних та паразитарних хвороб» перевищували середній по країні (Волинська, м. Київ, Дніпропетровська, Житомирська, Черкаська, Полтавська, Кіровоградська, Донецька, Миколаївська області, АР Крим та м. Севастополь). Найбільший внесок у поширеність інфекційної та паразитарної захворюваності зробили Дніпропетровська область (питома вага зареєстрованих випадків складала 8,1 %), Донецька (11,6 %), АР Крим (5,3 %), Луганська, Львівська, Одеська області та м. Київ та Севастополь (по 5 %). Лідирували АР Крим (пок. 5400,0), Миколаївська область (5904,0) та м. Севастополь (7256,4) при загальнодержавному показнику 4350,7 випадків на 100 тис. населення.

Протягом цього ж періоду первинна захворюваність була вищою у 12 регіонах: Запорізькій, Житомирській, Одеській, Донецькій, Дніпропетровській, Черкаській, Полтавській, Кіровоградській, Миколаївській областях, АР Крим, м. Київ та Севастополь.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

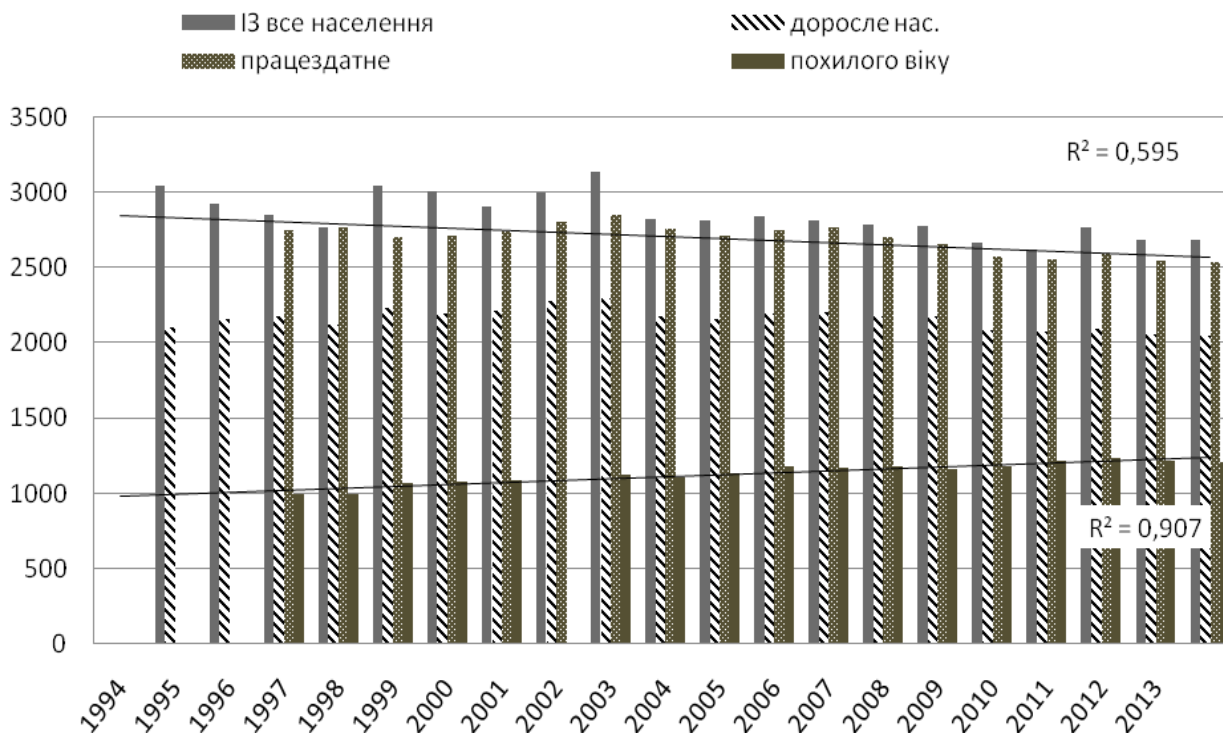
У 2013 р. перевищували загальнодержавний (4038,8 випадків на 100 тис. населення) показники поширеності хвороб у 12 регіонах (Херсонській, Івано-Франківській, Харківській, Кіровоградській, Запорізькій, Миколаївській, Волинській, Одеській, Донецькій, Дніпропетровській областях, АР Крим і м. Севастополь).

Показник вперше виявленої інфекційної та паразитарної захворюваності був вищим у 14 регіонах і складав від 2,6 до 3,4 тис. випадків на 100 тис. населення, зокрема в Запорізькій, Львівській, Херсонській, Луганській, Житомирській, Миколаївській, Івано-Франківській, Донецькій, АР Крим, Волинській, Одеській, Дніпропетровській областях та м. Севастополь і Київ. В Одеській, Львівській, Дніпропетровській, Івано-Франківській областях і м. Києві спостерігались як високі показники за всіма класами хвороб, так і за класом «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби».

Дослідження ступеня кореляції між інфекційною та паразитарною захворюваністю і загальним показником захворюваності населення (за всіма класами) показало, що між ними існує певний зв'язок, однак

слабкий ($r=0,09$). Тобто, на формування захворюваності населення України значно більший вплив мають хвороби неінфекційної етіології, зокрема системи кровообігу, органів дихання, новоутворення та ін. Інфекційна патологія, переважно, має гострий перебіг і менший відсоток випадків розвитку ускладнень чи переходу в хронічний процес, про що свідчать нижчі, ніж в інших класах, показники поширеності хвороб.

Разом з тим, аналіз показників первинної захворюваності серед всього населення та окремих груп, зокрема дорослого працездатного населення та осіб похилого віку, виявив, що, незважаючи на загальну тенденцію до зниження, серед осіб похилого віку спостерігається достовірно збільшення випадків вперше виявленої інфекційної та паразитарної патології (величина достовірності апроксимації складає $R^2=0,9$) (мал. 4). Крім того, можна стверджувати, що захворюваність серед осіб похилого віку суттєво впливає на формування показника інфекційної та паразитарної захворюваності, про що свідчить коефіцієнт кореляції ($r=0,74$).



Мал. 4. Динаміка інфекційних захворювань серед усього, дорослого, працездатного населення та осіб похилого віку протягом 1994-2013 рр. (показник на 100 тис. населення).

Дослідження захворюваності у багаторічній динаміці показали, що у розрізі регіонів найбільша амплітуда показників інфекційної захворюваності спостерігалась у Сумській області, де максимальний показник пере-

вищував мінімальний у 1,9 разу, Полтавській (1,8), Закарпатській (1,7), Черкаській (1,7), Запорізькій (1,6) та м. Севастополь (у 2 рази).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висока поширеність інфекційної та паразитарної захворюваності за 20 років спостереження була притаманна АР Крим, Волинській, Дніпропетровській, Донецькій, Житомирській, Миколаївській, Одеській, Івано-Франківській областям та м. Севастополь. Найнижчі показники мали місце в Закарпатській та Тернопільській областях.

Через те, що випадки інфекційних захворювань реєструються в декількох статистичних формах у закладах системи охорони здоров'я та санітарно-епідеміологічної служби, підходи до формування цих звітних форм різняться. Зокрема, до Центру медичної статистики МОЗ України надходять статистичні звіти, згідно яких вся патологія розподіляється по 21 класу. До переліку хвороб, віднесених до Класу 1 [A00 B99] «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби», не входять грип та гострі респіраторні інфекції, натомість включаються вірусні інфекційні хвороби, які характеризуються ушкодженням шкіри та слизових оболонок; вірусний гепатит; хвороба, зумовлена вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ); інші вірусні хвороби; мікози; протозойні хвороби; гельмінтози; педикульоз, акаріаз та інші інфестації; наслідки інфекційних і паразитарних хвороб; бактеріальні, вірусні та інші інфекційні агенти; тощо.

Гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів, грип та пневмонія, інші гострі респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів, гнійні захворювання нижніх дихальних шляхів та інші входять до Класу 10 [J00 J99] «Хвороби системи дихання». І слід зазначити, що в останні декілька років спостерігається збільшення частки хвороб, які віднесені до цього класу.

Для обліку випадків інфекційних хвороб у закладах Державної санітарно-епідеміологічної служби використовуються інші форми звітності, зокрема № 1 «Звіт про окремі інфекції та паразитарні захворювання за __ місяць 20__ року» (місячна), затв. наказом МОЗ України від 02.06.2009 р. № 378. До цієї форми входять грип та ГРІ, однак в них відсутні, наприклад, мікози чи наслідки інфекційних і паразитарних хвороб.

Базовим документом, який тривалий час визначав порядок обліку окремих інфекційних та паразитарних захворювань, був наказ № 654 від 13.12.1989 р. МЗ СРСР «О совершенствовании системы учета отдельных инфекционных и паразитарных заболеваний», яким затверджувався перелік хвороб, які підлягали персональному та сумарному обліку в медичних закладах; регламентовано яким чином і в які терміни надсилалась інформація про виявлених хворих та носіїв до територіальних санітарно-епідеміологічних станцій; облікові форми та ін. Пізніше Постановою Кабінету Міністрів України (від 21 лютого 2001 р. № 157) було затверджено перелік інфекційних хвороб, щодо яких заклади та установи охорони здоров'я подають статистичну звітність (всього близько 60 позицій разом з випадками носійства).

Згідно із статистичними звітами санітарно-епідеміологічної служби, протягом останніх 20 років спостереження інфекційні хвороби щорічно вражали від 7 до 10 млн мешканців України, діапазон показників захворюваності з урахуванням носіїв, грипу та ГРІ складав від 21975,11 випадків у 1995 р. до 16594,90 вип. на 100 тис. населення у 2006 р.

Без носіїв, грипу та ГРЗ показники захворюваності були значно нижчими і перебували в межах від 1212,86 вип. у 1994 р. до 502,81 вип. на 100 тис. населення у 2013 р. Питома вага інфекційної захворюваності без носіїв, грипу та ГРІ у загальній структурі захворюваності складала від 6,6 та 6,8 % в 1994 і 1996 рр. відповідно до 2,9 % у 2013 р. Позитивна динаміка спостерігалась як по відношенню до показників загальної інфекційної захворюваності, так і групи хвороб, яка не включала носіїв, хворих на грип та ГРІ. На мал. 5 показано динаміку інфекційної захворюваності населення України за 20-річний період: всього, без грипу і ГРІ та серед дітей.

Частка дитячої інфекційної захворюваності у загальній структурі захворюваності складала від 49,1 % в 1995 р. до 65,4 % у 2013 р., спостерігається чітка тенденція до росту даного показника. Однак подібна ситуація може бути пов'язана не лише із дійсним ростом захворюваності серед дітей, а й з тим, що з 2010 р. до вікової групи «діти» включили підлітків 15-17 років.

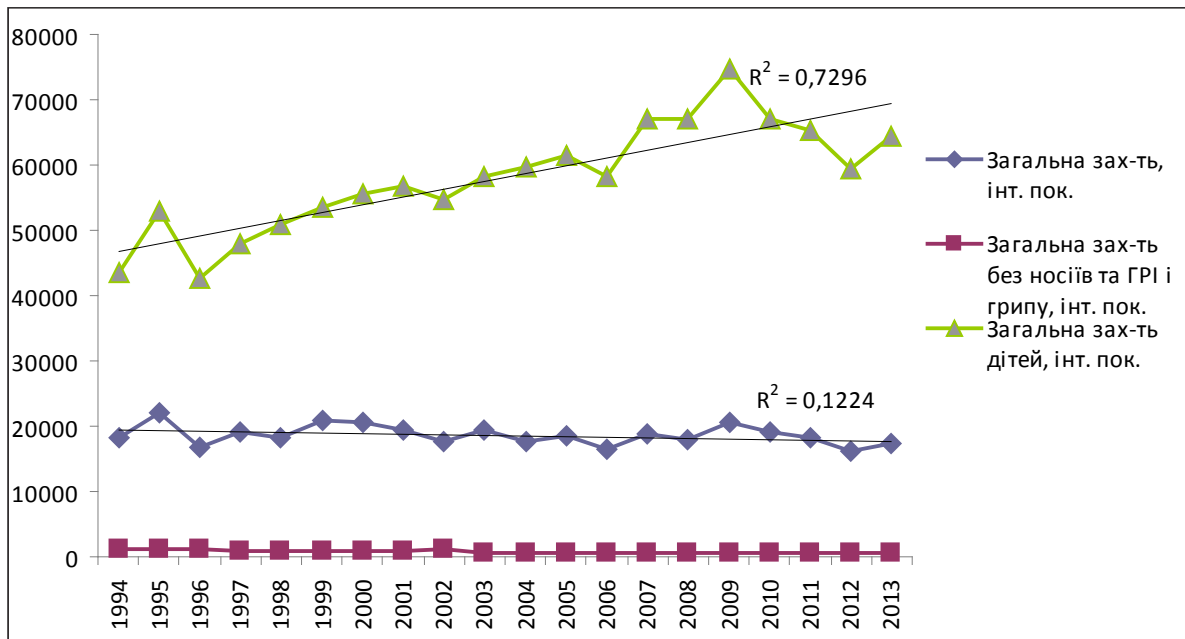
Динаміка даних темпу росту (зниження) та приросту (спаду) показників захворюваності при базисній основі засвідчила достатньо достовірне ($R^2=0,83$) зниження активності епідпроцесу протягом даного періоду спостереження.

У розрізі інфекцій, протягом 1994-2013 рр., стійка тенденція до росту показників захворюваності була притаманна кашлюку, інфекційному мононуклеозу, вірусному менінгіту, вітряній віспі, туберкульозу та скарлатині. З 2011 р. спостерігається ріст спорадичної та групової захворюваності на менінгококову інфекцію, краснуху, кір. Актуальними залишаються сальмонельози та гастроентероколіти невідомої етіології. Значне поширення мають туберкульоз, ВІЛ-інфекція та вірусні гепатити. Продовжується зростання показників захворюваності на хворобу Лайма.

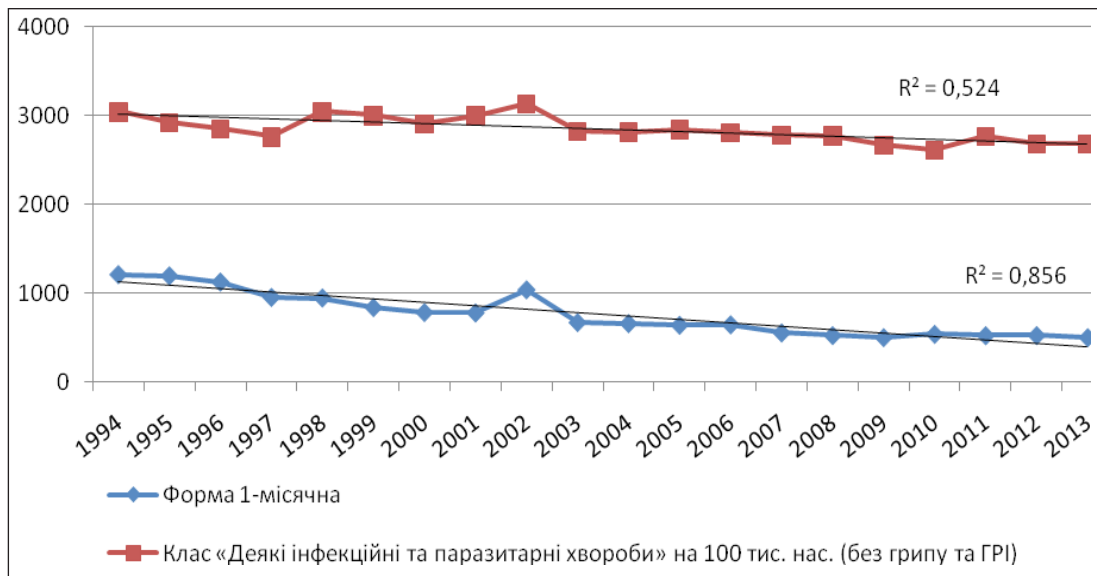
Таким чином, зіставлення показників інфекційної та паразитарної захворюваності різних статистичних форм (за класами хвороб та форми №1) показало, що різниця між ними сягала від 2,4 разу в 1995 р. до 5,3 – у 2008 та 2013 рр.

Якщо аналізувати форму № 1, то можна стверджувати з достатньо високим рівнем вірогідності (величина достовірності апроксимації тренду складає $R^2=0,86$), що спостерігається чітка тенденція до зниження інфекційної захворюваності. Однак, якщо проаналізувати лінію тренду показників за класами хвороб, то ця тенденція не така очевидна (мал. 6).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 5. Динаміка інфекційної захворюваності населення України за 1994-2013 рр. (інтенсивні показники).



Мал. 6. Динаміка показників інфекційної захворюваності за 1994-2013 рр. (згідно з різними статистичними формами), у показниках на 100 тис. населення.

Звичайно, фахівці санепідслужби обліковують лише хворих з інфекційною та паразитарною патологією, щодо яких проводиться комплекс профілактичних та протиепідемічних заходів і які представляють найбільшу загрозу для осіб, контактних з ними. Однак саме ця розбіжність у показниках, особливо за умови внесення даних про випадки захворювань, обумовлених різноманітними мікроорганізмами, до багатьох

інших класів хвороб, зумовлює появу ілюзії про зменшення ролі збудників інфекційних хвороб у виникненні різноманітної патології, а відповідно і про недоцільність вкладання коштів у розвиток профілактичного напрямку медицини.

Отже, для забезпечення реальної оцінки рівня поширеності та динаміки інфекційної та паразитарної захворюваності вкрай важливо

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

науково обґрунтувати засади формування сучасної статистичної звітності. Лише дійсні показники захворюваності дозволяють адекватно оцінювати ризики, обумовлені інфекційними патогенами, та визначати необхідний об'єм профілактичних і протиепідемічних заходів.

Висновки

1. В Україні показники захворюваності та поширеності хвороб серед населення, зокрема інфекційної етіології, залишаються достатньо високими, що свідчить про необхідність удосконалення системи надання медичної допомоги, доцільність пропагування та економічного стимулювання здорового способу життя.

2. Для обліку випадків хвороб інфекційної та паразитарної етіології використовується декілька різних статистичних форм, а тому з метою отримання достовірної інформації про захворюваність і проведення адекватного аналізу даних доцільно переглянути підходи до формування статистичної звітності в різних установах системи охорони здоров'я.

3. Під час реформування медичної галузі, зокрема й санітарно-епідеміологічної служби, слід враховувати, що проведення ефективного епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами, зокрема соціально значимими, і забезпечення біобезпеки населення залишаються одним з пріоритетних завдань держави.

Література

1. Статистичні звіти медичних закладів та Центру медичної статистики МОЗ України за 1991-2013 рр.: [Електронний ресурс] / Режим доступу: medstat.gov.ua
2. Статистика захворювань. Оперативна інформація: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/>
3. Галузева звітність Державної санітарно-епідеміологічної служби України («Звіт про окремі інфекційні та паразитарні захворювання», ф. № 1): [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.dsesu.gov.ua/ua/>

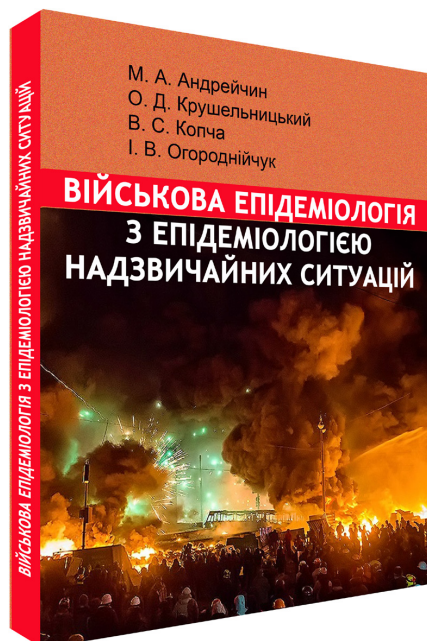
DYNAMICS OF MORBIDITY AND PREVALENCE OF INFECTIOUS DISEASES IN UKRAINE

I.H. Markovych

SUMMARY. The article highlights the problem of infectious morbidity in Ukraine by the types of diseases, according to the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10), and also according to the sectoral statistical reporting data of the Sanitary-Epidemiological Service. The general tendencies and regional peculiarities of majorepidemiological parameters have been determined.

Key words: morbidity, prevalence, epidemiology.

Отримано 29.02.2015 р.



ВИХОДИТЬ З ДРУКУ НОВИЙ ПІДРУЧНИК!

Військова епідеміологія з епідеміологією надзвичайних ситуацій: підручник для студентів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації / М.А. Андрейчин, О.Д. Крушельницький, В.С. Копча, І.В. Огороднійчук. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2015. – 315 с.

У підручнику розглянуто взаємозв'язок соціальних і природних чинників, їх вплив на епідемічний процес серед особового складу військ і цивільного населення. Розкрито властивості біологічної зброї, особливості перебігу штучно викликаного епідемічного процесу, планування протиепідемічних заходів в екстремальних умовах. Теоретичні узагальнення проілюстровані епідемічними ускладненнями під час недавніх війн, техногенних аварій та інших надзвичайних ситуацій.

Видання відповідає програмі, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України, й адресується студентам медичних навчальних закладів IV рівня акредитації, а також військовим лікарям та іншим медичним працівникам.

З питань придбання звертатися у ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001. Тел. +38 0352 43-49-56.

© Колектив авторів, 2015
УДК [616.98: 578.891]-0 36.12-085.281-035-037

В.М. Козько, А.Є. Бондар, Г.О. Соломенник, Н.В. Анциферова, Л.М. Амеліна, Д.Б. Пеньков

ПРОГНОЗ ЕФЕКТИВНОСТІ І ТАКТИЧНИЙ ВИБІР ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Харківський національний медичний університет, Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня,
Харківський обласний спеціалізований гепатологічний центр

Представлено результати обстеження 78 хворих на хронічний гепатит С за допомогою HCV ГеноФіброТесту. На підставі аналізу вірогідності досягнення стійкої вірусологічної відповіді залежно від генотипу HCV та стадії фіброзу наведено рекомендації щодо тактики противірусної терапії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, прогнозування, HCV ГеноФіброТест, тактика противірусної терапії.

Нині в Україні для лікування хворих на хронічний гепатит С (ХГС) найчастіше використовують стандартну противірусну терапію (ПВТ) препаратами пегільованих інтерферонів-альфа в поєднанні з рибавірином. Реалізовується «Державна цільова соціальна програма профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року» також передбачає застосування тільки стандартної ПВТ.

Застосування стандартної ПВТ дає змогу досягнути стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у хворих на ХГС, інфікованих генотипом 1 HCV, у 42-46 % випадків, інфікованих генотипом 2/3 HCV – у 76-82 % [1]. Впровадження в клінічну практику інгібіторів NS3/4A протеази HCV (Боцепревір, Телапревір) дало змогу істотно підвищити ефективність ПВТ у хворих на ХГС із генотипом 1 [1-4]. Однак висока вартість потрібної терапії обмежує її широке використання. Нові препарати прямої противірусної дії (Софосбувір, Симепревір, Даклатасвір та ін.) в Україні недоступні через відсутність реєстрації.

Згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим і дітям. Вірусний гепатит С», показаннями до ПВТ у дорослих хворих на ХГС є: наявність маркерів реплікації вірусу (РНК HCV); виражений фіброз ($\geq F2$ за METAVIR) і наявність некрозапальних змін у тканині печінки незалежно від активності трансаміназ – у таких випадках призначення лікування є обов'язковим; відсутність аутоімунних, неврологічних, психічних захворювань і некомпенсованих захворювань внутрішніх органів;

лікування дорослих призначається залежно від генотипу вірусу гепатиту С; ступеня ураження печінки; факторів, які обтяжують перебіг хвороби, і таких, що впливають на ПВТ, відповіді на лікування і побічних реакцій, які можуть виникнути протягом терапії, та з урахуванням термінів лікування [5].

Однак, окрім оцінки показань і протипоказань, слід враховувати прогноз ефективності ПВТ для вибору оптимальної терапевтичної тактики, схеми лікування, формування черговості в листі очікування ПВТ в межах Державної програми. Найбільш значущими предикторами стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) до початку ПВТ є: генотип HCV, поліморфізм гена IL28B, стадія фіброзу печінки, ступінь активності запального процесу, вихідний рівень вірусного навантаження [6, 7].

У зв'язку з цим, актуальним залишається індивідуальне прогнозування ефекту стандартної ПВТ для визначення лікувальної тактики у хворих на ХГС.

Мета дослідження – прогнозування ефективності та вибір тактики ПВТ у хворих на ХГС на підставі комплексної оцінки предикторів СВВ.

Пацієнти і методи

Дослідження проводилося на базі обласного спеціалізованого гепатологічного центру обласної клінічної інфекційної лікарні – клініки інфекційних хвороб ХНМУ в 2013-2015 рр. Обстежено 78 хворих на ХГС. Серед них чоловіків – 35 (44,9 %), жінок – 43 (55,1 %); середній вік ($39,8 \pm 1,31$) років. Прогностична оцінка досягнення СВВ проводилася на основі HCV ГеноФіброТесту (Biopredictive, Франція), що включає стать, вік, стадію фіброзу, ступінь активності (за METAVIR), поліморфізм гена IL28B, генотип HCV і рівень вірусного навантаження (ПЛР, Real-time, Roshe). Усіх пацієнтів було розділено на дві групи на підставі генотипу HCV: перша група – 66 (84,6 %) хворих з генотипом 1 HCV (28 чоловіків (42,4 %), 38 жінок (57,6 %); середній вік ($39,0 \pm 1,4$) років), друга група – 12 (15,4 %) хворих з генотипом 2/3 HCV (7 чоловіків (58,3 %), 5 жінок (41,7 %); середній вік ($44,2 \pm 3,7$) років).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічну характеристику обстежених хворих подано у таблиці 1. Серед пацієнтів першої групи стадію фіброзу F0-F1 виявлено у 41 (62,1 %) хворого, стадії фіброзу F $\geq$ 2 – у 25 (37,9 %). Стадію фіброзу F4, відповідну цирозу печінки, визначено у 10 (15,1 %) хворих. Відсутність активності запального процесу (A0) зафіксовано у 14 (21,2 %) пацієнтів, мінімальну активність (A1) – у 19 (28,8 %), помірну (A2) – у 9 (13,6 %), високу – у 24 (36,4 %). Низьке вірусне навантаження (HCV РНК <600 тис. МО/мл) відзначалося у 20 (30,3 %) пацієнтів, високе (HCV РНК $\geq$ 600 тис. МО/мл) – у 46 (69,7 %). Генотип IL28B C/C визначено у 15 (22,7 %) хворих, C/T – у 36 (54,6 %), T/T – у 15 (22,7 %).

Серед хворих другої групи стадію фіброзу F0-F1 визначено у 4 (33,3 %), стадії фіброзу F $\geq$ 2 – у 8 (66,7 %). Стадію фіброзу F4 діагностовано у 3 (25,0 %) пацієнтів. Відсутність активності запального процесу (A0) зафіксовано в 1 (8,3 %) хворого, мінімальна активність (A1) не реєструвалася, помірна активність (A2) – у 2 (16,7 %), висока – у 9 (75,0 %). Низьке вірусне навантаження (HCV РНК <600 тис. МО/мл) відзначалося у 7 (58,3 %) пацієнтів, високе (HCV РНК $\geq$ 600 тис. МО/мл) – у 5 (41,7 %). Генотип IL28B C/C визначено у 6 (50,0 %) хворих, C/T – у 5 (41,7 %), T/T – в 1 (8,3 %).

Отже, враховуючи стадію фіброзу (F $\geq$ 2), 25 (37,9 %) хворим першої групи і 8 (66,7 %) хворим другої групи призначення ПВТ є обов'язковим.

Таблиця 1

Характеристика обстежених хворих на ХГС

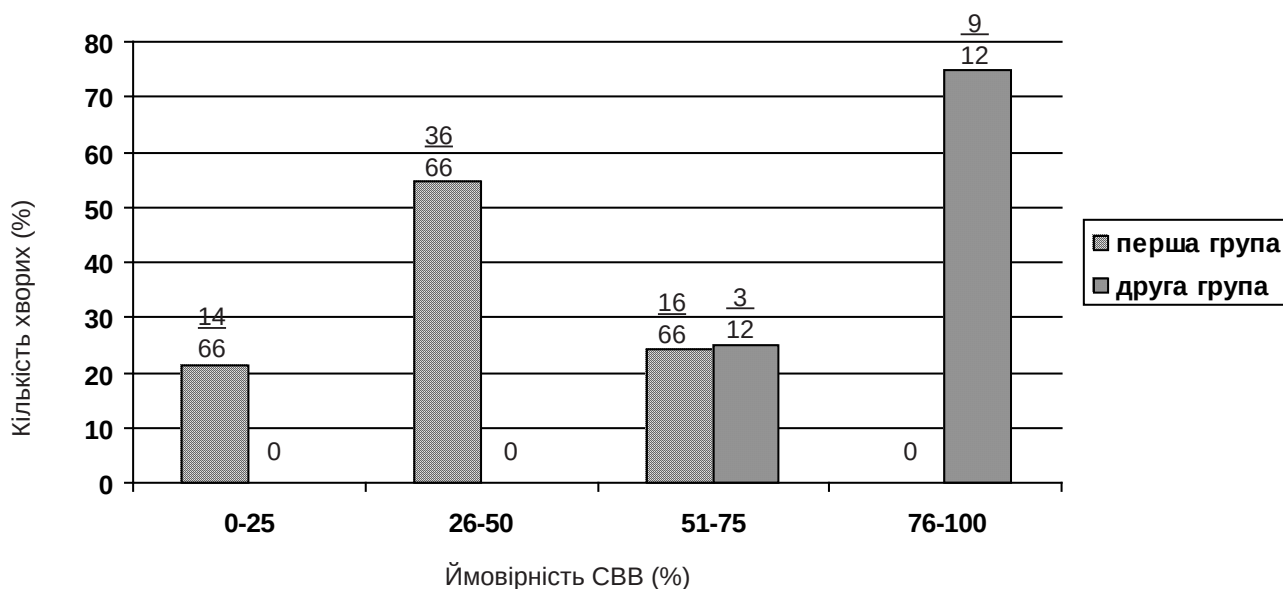
Характеристика пацієнтів	Перша група	Друга група
Кількість хворих	66 (84,6 %)	12 (15,4 %)
Вік, роки	39,0 $\pm$ 1,41 (21–67)	44,25 $\pm$ 3,7 (29–66)
Стать:		
чоловіки	28 (42,4 %)	7 (58,3 %)
жінки	38 (57,6 %)	5 (41,7 %)
Стадія фіброзу (METAVIR):		
F0	34 (51,5 %)	3 (25 %)
F1	7 (10,6 %)	1 (8,3 %)
F2	10 (15,1 %)	3 (25 %)
F3	5 (7,6 %)	2 (16,7 %)
F4	10 (15,1 %)	3 (25 %)
Ступінь активності (METAVIR):		
A0	14 (21,2 %)	1 (8,3 %)
A1	19 (28,8 %)	0
A2	9 (13,6 %)	2 (16,7 %)
A3	24 (36,4 %)	9 (75,0 %)
Вірусне навантаження:		
HCV РНК <600 тис. МО/мл	20 (30,3 %)	7 (58,3 %)
HCV РНК $\geq$ 600 тис. МО/мл	46 (69,7 %)	5 (41,7 %)
Генотип IL28B:		
C/C	15 (22,7 %)	6 (50,0 %)
C/T	36 (54,6 %)	5 (41,7 %)
T/T	15 (22,7 %)	1 (8,3 %)

Ймовірність досягнення СВВ, за даними HCV ГеноФіброТеста, у хворих першої групи становила (36,7 $\pm$ 1,95) % (від 13 до 75 %), у хворих другої групи – (79,3 $\pm$ 4,1) % (від 51 до 94 %). Для детальнішого аналізу отриманих результатів проведено оцінювання ймовірності досягнення СВВ у діапазонах 0–25 %, 26–50 %, 51–75 % і 76–100 % (мал. 1). У першій групі ймовірність СВВ 0–25 % відзначалася у 14 (21,2 %) хворих, 26–50 % – у 36 (54,5 %), 51–75 % – у 16 (24,2 %). У жодного пацієнта першої групи ймовірність СВВ понад 75 % не зафіксовано. Навпаки, у хворих другої групи не реєструвалася ймовірність СВВ мен-

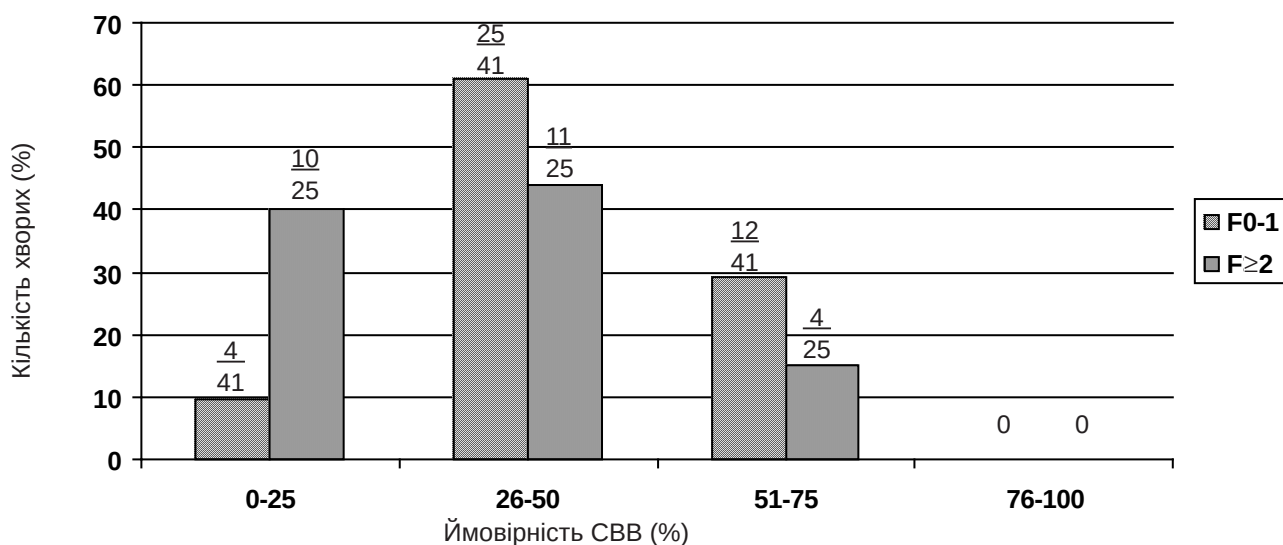
ше 50 % і становила 51–75 % у 3 (25 %) пацієнтів, 76–100 % – у 9 (75 %).

У пацієнтів першої групи проаналізовано ймовірність досягнення СВВ залежно від стадії фіброзу (мал. 2). Серед хворих зі стадією фіброзу F0-F1 ймовірність СВВ 0–25 % відзначено у 4 (9,8 %), 26–50 % – у 25 (60,9 %), 51–75 % – у 12 (29,3 %). У пацієнтів зі стадією фіброзу F $\geq$ 2 ймовірність СВВ 0–25 % визначено у 10 (40 %), 26–50 % – у 11 (44 %), **51–75 % – у 4 (16 %)**. Отже, планування стандартної ПВТ доцільно лише для 16 (24,2 %) хворих першої групи, у тому числі 4 (16 %), для яких проведення ПВТ є обов'язковим.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Ймовірність СВВ за даними ГеноФіброТесту.



Мал. 2. Ймовірність СВВ у хворих I групи, за даними HCV ГеноФіброТесту залежно від стадії фіброзу.

Отже, враховуючи стадію фіброзу і ймовірність досягнення СВВ, пацієнтів з генотипом 1 HCV можна розділити на три категорії: I категорія (16 осіб; 24,2 %) – пацієнти з високою ймовірністю досягнення СВВ (понад 50 %) незалежно від стадії фіброзу, яким можна проводити стандартну ПВТ; II категорія (21; 31,8 %) – пацієнти зі стадією фіброзу F≥2 і низькою ймовірністю СВВ (до 50 %), для яких показане планування потрібної ПВТ або застосування препаратів прямої противірусної

дії; III категорія (29; 43,9 %) – пацієнти зі стадією фіброзу F0-F1 і низькою ймовірністю СВВ (до 50 %), у яких ПВТ можна відкласти.

Зважаючи на високу ймовірність досягнення СВВ у другій групі, планування стандартної ПВТ показане усім пацієнтам.

Висновки

1. Комплексна оцінка предикторів СВВ за допомогою HCV ГеноФіброТесту дає змогу прогнозувати ефектив-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ність стандартної ПВТ і визначати терапевтичну тактику у хворих на ХГС.

2. Плануючи й оформляючи лист очікування ПВТ у хворих з генотипом 1 HCV, доцільно здійснювати поділ на три категорії за стадією фіброзу та ймовірністю досягнення СВВ: I – пацієнти, яким показана стандартна ПВТ, II – пацієнти, яким показана потрібна терапія, III – пацієнти, у яких ПВТ можна відкласти.

3. Стандартна ПВТ у разі досягнення СВВ понад 50 % показана 24,2 % хворих з генотипом 1 і всім пацієнтам з генотипом 2/3 HCV.

Література

1. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure / J.M. Pawlotsky, J.J. Feld, S. Zeuzem, J.H. Hoofnagle // J. Hepatology. – 2015. – Vol. 62. – S87-99.
2. Hepatology 2015 / [S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al.] // Clin. Nextbook. – 2015. – S650.
3. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection / [F. Poordad, J.Jr. McCone, B.R. Bacon et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 1195-1206.
4. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients / [P. Ramachandran, A. Fraser, K. Agarwal et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 35. – P. 647-662.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям. Вірусний гепатит С, 2014. (Наказ МОЗ України № 233 від 02.04.2014).

6. HCV-GenoFibrotest: a combination of viral, liver and genomic (IL28b, ITPA, UGT1A1) biomarkers for predicting treatment response in patients with chronic hepatitis C / [J.M. Costa, D. Telehin, M. Munteanu et al.] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 35, N 3. – P. 204-213.

7. Зайцев И.А. Прогнозирование результатов противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / И.А. Зайцев // Гепатология. – 2013. – № 2. – С. 4-13.

PROGNOSIS OF EFFECTIVENESS AND CHOICE OF ANTIVIRAL THERAPY TACTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

V.M. Kozko, O.Ye. Bondar, H.O. Solomennyyk, N.V. Antsyferova, L.M. Amelina, D.B. Penkov

SUMMARY. The results of examination of 78 patients with chronic hepatitis C with the HCV GenoFibroTest using were presented in the article. Recommendations for antiviral therapy tactics based on analysis of probability of getting sustained virological response according to the HCV genotype and the stadium of fibrosis were given.

Key words: chronic hepatitis C, prognosis, HCV GenoFibroTest, tactics of antiviral therapy.

Отримано 22.03.2015 р.

© Кірієнко В.Т., Зайцев І.А., Потій В.В., 2015
УДК 616.36-002-022.6+615.281

В.Т. Кірієнко, І.А. Зайцев, В.В. Потій

ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ПРИ 2,3 ГЕНОТИПІ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С: КЛІНІЧНИЙ ТА ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЇЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького,
Національний медичний університет ім. Богомольця, м. Київ

Проведена оцінка порівняльної клінічної та економічної ефективності двох схем противірусної терапії хронічного гепатиту С, 2/3 генотипу вірусу HCV. Пацієнти групи А (n=25) отримували комбінацію інтерферону- α і рибавіріну, пацієнти групи Б (n=36) – пегільованого інтерферону- α з рибавірином. Частота досягнення ранньої вірусологічної відповіді і відповіді на момент закінчення курсу терапії склала 80,0 і 94,3 %,

СВВ – 72,0 і 91,7 % у групах А і Б відповідно ($p>0,05$ для всіх показників). Порівняльний фармакоекономічний аналіз двох схем противірусної терапії ХГС, генотип 2/3, продемонстрував, що більша ефективність витрат характерна для комбінованої терапії ІФН- α + рибавірин. Ця схема терапії має значну економічну перевагу, якщо лікування хворих фінансується за рахунок національних програм і ставиться завдання

вилікувати не конкретного хворого, а якомога більшу кількість пацієнтів. Однак така схема лікування ХГС має меншу клінічну ефективність, тому для пацієнта більш привабливою залишається терапія ПЕГ-ІФН- α + рибавірин, що забезпечує більшу частоту СВВ та менший за величиною показник ефективності витрат.

Ключові слова: хронічний гепатит С, пегільований інтерферон- α , інтерферон- α , рибавірин, фармакоекономічний аналіз.

Проблема гепатиту С довгі роки залишається однією з найактуальніших в медицині та охороні здоров'я [1]. Визнано, що HCV-інфекція – одна з основних причин розвитку хронічних захворювань печінки, включаючи цироз печінки і гепатоцелюлярну карциному, а також є основним показанням до трансплантації печінки. У світі гепатитом С (ГС) щорічно інфікуються 3-4 млн осіб, 200 млн страждають на хронічну форму цього захворювання. Від наслідків HCV-інфекції щорічно вмирають близько 1 млн осіб [2, 3]. За даними ВООЗ, в Україні ГС інфіковано близько 1,2 млн осіб, що становить приблизно 3 % від загального населення [4, 5, 6].

Противірусна терапія (ПВТ) хронічного гепатиту С (ХГС), особливо комбінація пегільованого інтерферону і рибавірину, досить ефективна. Частота стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) на лікування Пегінтерфероном α -2a і рибавірином у хворих з генотипом 1 досягає 60 % [7, 8, 9], а у пацієнтів з генотипами 2 і 3 – 84 % [10, 11]. При застосуванні пегільованого інтерферону α -2b і рибавірину ці показники становлять 42 і 81 % відповідно [12, 13, 14]. Однак через свою дорожнечу пегільовані інтерферони не доступні більшості інфікованих в Україні. Висока вартість оригінальних препаратів ПегІФН, представлених на українському ринку, обмежує їх застосування в Україні невеликою групою пацієнтів із величезної кількості осіб, які потребують цю терапію. Доступною альтернативою в українській практиці вважається комбінована терапія стандартними інтерферонами і рибавірином. У зв'язку з цим представляють інтерес дані про перспективність використання для лікування ХГС стандартних інтерферонів. Особливо це актуально для хворих, інфікованих «сприятливими» 2/3 генотипами вірусу, в яких СВВ із застосуванням стандартних інтерферонів становить 66 %, при 1 генотипі вірусу HCV – це всього лише 28 % [15].

Висока вартість лікування HCV-інфекції вимагає зваженого підходу до вибору оптимальної тактики з урахуванням економічних витрат, оскільки найбільш ефективна схема противірусної терапії з використанням ПЕГ ІФН- α за своєю вартістю в 3-4 рази перевищує вартість стандартного інтерферону [16, 17], в той

же час різниця в ефективності складає всього лише 10-15 %. Тобто сучасні схеми противірусної терапії створюють суттєві фінансові проблеми для хворих і системи охорони здоров'я в цілому. Кошти, які виділяє держава на лікування, обмежені, тому вельми актуальною є проблема їх раціонального використання. З точки зору фармакоекономіки оптимальним є такий варіант, коли при мінімумі витрат можна отримати максимальний ефект. Це диктує необхідність оцінки клінічної та економічної ефективності представлених режимів ПВТ ХГС.

Зіставити витрати та переваги, одержувані при різному використанні обмежених фінансових ресурсів, дозволяє фармакоекономічний аналіз. Оскільки будь-яке обмеження ресурсів робить неминучим певний вибір, фармакоекономічний аналіз дає можливість зробити цей вибір більш раціональним і більш ефективно витратити кошти державного бюджету, медичного страхування або особистих грошей пацієнта [18, 19].

Мета дослідження – визначити найбільш економічно ефективну схему противірусної терапії в Україні у хворих на ХГС, інфікованих 2/3 генотипом вірусу.

Пацієнти і методи

Відбір пацієнтів. У дослідження були включені хворі на ХГС, у яких діагноз був підтверджений виявленням антитіл до HCV не менше ніж за 6 місяців до початку терапії, інфікованих 2/3-м генотипом вірусу, із підвищеним не менше ніж у 1,5 разу рівнем сироваткових трансаміназ. Усім хворим було проведено дослідження на наявність РНК HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і генотипування вірусу. Вірусне навантаження визначали методом кількісної ПЛР (Roche) з чутливістю 600 МО/мл і вище. У більшій частині пацієнтів діагноз хронічного гепатиту був підтверджений гістологічно, хоча відсутність результатів біопсії або відмова пацієнтів від її проведення не були підставою для виключення хворих з дослідження.

Хворі з 1-м генотипом і клінічно очевидним цирозом печінки виключалися з дослідження. Також критеріями виключення з дослідження були інші захворювання печінки, ко-інфекція ВІЛ або вірусом гепатиту В; клінічно значущі гематологічні, ревматологічні, неврологічні, нефрологічні, психіатричні, серцево-судинні захворювання; метаболічні розлади; системні інфекції; злоякісні новоутворення; супутня імуносупресивна терапія; надмірне вживання алкоголю або наркотиків протягом попереднього року.

Дизайн і організація дослідження. У дослідження було включено 61 хворого на хронічний гепатит С, з 2/3 генотипом HCV. Пацієнтів розділили на дві групи, які були співставні за такими ключовими критеріями, як вік, стать, маса тіла, давність захворювання, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), гістологічна активність і стадія захворювання.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнти групи А (n=25) отримували комбінацію інтерферону-α і рибавіріну (Роферон-А, Roche (Швейцарія) по 3 млн МО 3 р. на тиждень і Колегус, Roche (Швейцарія), 15 мг/кг в день per os 2 р. на добу), пацієнти групи Б (n=36) отримували комбіновану терапію пегільованим інтерфероном-α з рибавіріном (Пегасис, Roche (Швейцарія) по 180 мкг на тиждень п/к і Колегус, Roche (Швейцарія) в аналогічному дозуванні. Терапію пацієнти отримували протягом 24 тижнів. Побічні ефекти класифікувалися за виразністю на м'які, помірні і тяжкі. Стан пацієнтів і результати аналізів оцінювали протягом лікування на 1, 2, 4, 8, 12, 16, 24 тижнях, а потім на 12 і 24 тижнях після припинення терапії. Рівень сироваткової РНК ВГС визначали перед лікуванням, через 12 тижнів проведення ПВТ, в кінці лікування, а також через 24 тижні після припинення лікування за допомогою методу ПЛР. Біопсія печінки проводилася двічі: до початку лікування і безпосередньо по його закінченні. Групова характеристика пацієнтів представлена в табл. 1.

У більшості хворих давність захворювання не перевищувала 10 років. Середній вік хворих склав 32,4±1,7 (від 21 до 56 років). Маса тіла обстежених коливалась від 52 до 84 кг. Індекс маси тіла в жодному випадку не перевищував 30. В обох групах превалювали особи молодого віку (до 40 років), більшу частину обстежених склали чоловіки (64,0 і 69,3 %, відповідно). У групі хворих, що приймали ІФН-α2b + Рибавірин, АлАТ була підвищена у всіх пацієнтів, у 58,5 % мала місце мінімальна, у решти – помірна біохімічна активність захворювання. У групі хворих, що приймали ПегІФН-α2a + Рибавірин, АлАТ була підвищена у 80,2 % пацієнтів (з них у 83,7 % мала місце мінімальна і у 16,3 % – помірна біохімічна активність захворювання). Вірусне навантаження у всіх пацієнтів не перевищувало 2×10⁶ копій/мл. Гістологічні зміни були оцінені у 61 % пацієнтів. Ознаки слабого фіброзу печінки визначалися у 20,0 % хворих у групі А і у 33,3 % пацієнтів у групі Б, помірного – у 24,0 і 41,7 %, вираженого – у 56,0 і 25,0 % відповідно.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів у двох групах

Демографічна ознака	ІФН-α2b + рибавірин (n=25)	ПегІФН-α2a + рибавірин (n=36)
Число пацієнтів (чоловіки/жінки)	16/9	25/11
Маса тіла, кг ^a	73,0±2,9	74,6±9,5
Вік, роки	32,9±1,7	31,9±1,8
<i>Біохімічні показники</i>		
АлАТ (х ВГПН ^{a,*})	1,03±0,09	1,90±2,00
<i>Дані генотипування</i>		
2 генотип HCV	5 (20 %)	9 (25 %)
3 генотип HCV	20 (80 %)	27 (75 %)
<i>Гістологічна активність - число хворих (%)</i>		
мінімальна	0	6 (50,0 %)
слабка	10 (40,0 %)	4 (33,3 %)
помірна	12 (48,0 %)	2 (16,7 %)
висока	3 (12,0 %)	0
<i>Стадія фіброзу - число хворих (%)</i>		
0	0	1 (8,3 %)
I	5 (20,0 %)	3 (25,0 %)
II	6 (24,0 %)	5 (41,7 %)
III	11 (44,0 %)	3 (25,0 %)
IV	3 (12,0 %)	0
V	0	0

Примітки. ^a– середнє значення ± помилка середнього, * – верхня межа показника в нормі.

Оцінка ефективності. Головною кінцевою метою було досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), що визначається по відсутності РНК HCV в сироватці через 24 тижні після завершення лікування. Вторинною кінцевою метою була нормалізація сироваткових трансаміназ і поліпшення гістологічної картини.

При проведенні фармакоекономічного аналізу використані результати порівняльного клінічного дослідження двох схем лікування хворих на ХГС. Враховуючи відмінності в ефективності порівнюваних схем терапії ХГС для

фармакоекономічної оцінки ми використовували метод витрати-ефективність, при якому проводиться порівняння як вартості (у грошовому вираженні), так і ефективності (в однакових одиницях виміру) альтернативних медичних технологій і визначається, яка з порівнюваних альтернатив дозволяє досягти більшої ефективності витрат. За допомогою методу «витрати-ефективність» – визначали вартість одиниці ефективності (питому ефективність витрат) і додаткову грошову суму, яку необхідно витратити на отримання додаткової переваги (інкрементальний

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

показник при використанні більш ефективного та більш дорогого методу в порівнянні з ефективним і більш дешевим).

Показник «витрати-ефективність» (cost-effectiveness ratio, CER) для кожної з аналізованих медичних технологій розраховували за формулою: $CER = DC + IC / Ef$, де DC – прямі витрати; IC – непрямі витрати; Ef – ефективність лікування в одиницях ефективності терапії. Величина CER показує вартість одиниці ефективності при використанні відповідної медичної технології (схеми терапії).

Коефіцієнт приросту ефективності витрат (інкрементальний показник ефективності витрат, incremental cost-effectiveness ratio, ICER) розраховували за формулою: $ICER = DC_1 - DC_2 / Ef_1 - Ef_2$, где DC_1 – прямі витрати при використанні першої медичної технології (схеми терапії); DC_2 – прямі витрати при використанні другої медичної технології (схеми терапії); Ef_1 и Ef_2 – показники ефективності лікування в кількісному вираженні при використанні відповідно пер-

шої та другої медичної технології. Величина ICER показує вартість додаткової одиниці ефективності при переході на більш ефективну медичну технологію (схему терапії).

У даному дослідженні враховували тільки витрати на фармакотерапію, тобто вартість курсу лікарської терапії, використавши оптові ціни на препарати на листопад 2011 за даними інформаційно-аналітичної системи «Моріон».

Результати досліджень та їх обговорення

Характеристика ранньої вірусологічної відповіді (РВВ – негативний результат виявлення РНК HCV через 12 тиж.), відповіді на момент закінчення лікування (ВЗЛ) і СВВ в групах А і Б наведені в табл. 2. Частота досягнення РВВ і ВЗЛ – 94,3 і 80 %, СВВ – 91,7 і 72 % відповідно ($p > 0,05$). Комбінована терапія ХГС ПегІФН і рибавірином була більш ефективною порівняно з комбінацією ІФН і рибавіріну (табл. 2).

Таблиця 2

Вірусологічна та біохімічна відповідь на ПВТ хворих на ХГС

N з відповіддю / загальне N пролікованих (%)	ПегІФН + рибавірин	ІФН + рибавірин
Вірусологічна відповідь		
Після 12 тижнів ПВТ	34/36 (94,3 %)	20/25 (80 %)
До кінця лікування	34/36 (94,3 %)	20/25 (80 %)
До кінця наступного спостереження	33/36 (91,7 %)	18/25 (72 %)
Біохімічна відповідь		
Після 12 тижнів ПВТ	35/36 (97,1 %)	21/25 (84 %)
До кінця лікування	35/36 (97,1 %)	20/25 (80 %)
До кінця наступного спостереження	34/36 (94,3 %)	20/25 (80 %)

Біохімічну відповідь після 12 тижнів терапії відзначали у 97,1 і 84,0 % пацієнтів ХГС, до закінчення лікування – у 97,1 і 80,0 %, до закінчення періоду спостереження – у 94,3 і 80,0 % у групах А і Б відповідно.

Відсутність відповіді на терапію в обох групах було представлено всіма відомими варіантами – рецидивом і первинною відсутністю відповіді.

Аналіз безпеки аналізованих схем терапії ХГС

Переносимість терапії в обох групах була задовільною. Побічні ефекти були представлені переважно грипоподібним синдромом, анемією, нейтропенією, тромбоцитопенією. Частота нейтропенії і депресії в групі ПегІФН- $\alpha 2a$ достовірно перевищувала таку в групі ІФН- $\alpha 2b$ ($p < 0,05$). Зниження концентрації гемоглобіну, пов'язане, в першу чергу, з прийомом рибавіріну, спостерігалось майже у половини хворих обох груп. Кількість лейкоцитів так само знижувалася в двох групах пацієнтів, однак не вимагала корекції дози ІФН (ПЕГ ІФН) або відміни лікування. У всіх хворих рівень тромбоцитів під час лікування перевищував 100 Г/л. В жодному випадку ми не спостерігали серйозних побічних ефектів, які могли б бути причиною припинення терапії

або представляли б загрозу здоров'ю пацієнта. Таким чином, побічні реакції, які виникали на ПВТ, не вимагали додаткових витрат на їх корекцію, тому в фармакоеконічному аналізі ми їх не враховували.

Результати розрахунку вартості курсу лікування ХГС за двома аналізованими схемами представлені в таблиці 3. Більш витратною схемою лікування є терапія з використанням ПЕГ-ІФН+Рибавірин (Пегасис, Roche (Швейцарія) + Копегус, Roche (Швейцарія) з вартістю курсу лікування \$ 8354,7, менш витратною є терапія з використанням ІФН+Рибавірин (Роферон-А, Roche (Швейцарія) + Копегус, Roche (Швейцарія) – \$ 4561,1.

Оцінка ефективності витрат аналізованих схем лікування ХГС

Показник ефективності витрат (CER) показує вартість одиниці ефективності при використанні відповідної медичної технології. Результати розрахунку вартості одиниці ефективності аналізованих схем лікування ХГС представлені в таблиці 4. Аналіз отриманих результатів свідчить, що більша ефективність витрат (менша вартість одиниці ефективності – \$6334,8 на одного хворого із СВВ) характерна для схеми лікування ХГС комбінова-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ною терапією з використанням ІФН+Рибавірин. Менша ефективність витрат була при застосуванні комбінованої терапії, що включає ПЕГ-ІФН+Рибавірин (вартість одиниці ефективності склала \$ 9114,1 на одного хворого із СВВ), тобто ефективність витрат була меншою в порівнянні з комбінованою терапією ІФН+Рибавірин. Проте комбінація пегільованого інтерферону з рибавирином

має значні переваги в показнику ефективності та є привабливою для споживачів з наявними фінансовими можливостями. При цьому вартість одного додаткового хворого із СВВ при застосуванні цієї схеми замість першої (оптимальною з точки зору вартості одиниці ефективності) зажадає додаткових витрат у розмірі \$ 18968,0.

Таблиця 3

Аналіз витрат на досліджувані схеми лікування ХВГС

Групи хворих	Кількість хворих	Препарати	Торгова назва	Форма випуску	Ціна за уп. \$	схема призначення	Період прийому препаратів, тижні	Вартість курсу лікування одного хворого, \$
А	25	ІФН + рибавірин	РОФЕРОН-А, Roche (Швейцарія),	р-н д / ін. 3000000 МО шприц-тюбик 0,5 мл, № 1	25,3	3 млн. МО 3 р.в тиждень	24	1832,1 2728,7 Σ4561,1
			КОПЕГУС, Roche (Швейцарія),	табл. п / плівчатою оболонкою 200 мг, №168	272,9	1000-1200 мг 2 р. на добу		
Б	36	ПЕГ-ІФН + рибавірин	ПЕГАСИС, Roche (Швейцарія)	р-н д / ін. 180 мкг шприц-тюбик 0,5 мл, № 1	302,5	180 мкг в тиждень п / шк	24	7263,2 1091,4 Σ8354,7
			КОПЕГУС, Roche (Швейцарія)	табл. п / плівчатою оболонкою 200 мг, № 168	272,9	800 мг щодня всередину		

Таблиця 4

Ефективність витрат на досліджувані схеми лікування ХВГС

Група хворих	Кількість хворих	Вид терапії	Кількість хворих з СВВ через 24 тижні після лікування, (%)	Вартість курсу лікування одного хворого, \$	Вартість одиниці ефективності, \$ / одного хворого із СВВ	Вартість додаткової одиниці ефективності, \$ / одного додаткового хворого із СВВ
А	25	ІФН + рибавірин	18 (72,0)	4561,1	6334,8	-
Б	36	ПЕГ-ІФН + рибавірин	33 (91,6)	8354,7	9114,1	18968,0

Висновки

Порівняльний фармакоекономічний аналіз двох схем противірусної терапії ХГС, генотип 2/3, продемонстрував, що більша ефективність витрат характерна для терапії ІФН + рибавірин. Незважаючи на дещо меншу клінічну ефективність (на 20 %), співвідношення вартості лікування в перерахунку на одного хворого виявилось кращим. Ця схема терапії має економічну перевагу, якщо лікування хворих фінансується за рахунок національних програм і ставиться завдання вилікувати не конкретного хворого, а якомога більшу кількість пацієнтів. Однак така схема лікування ХГС має меншу клінічну ефективність, тому для пацієнта більш привабливою залишається терапія ПЕГ-ІФН + рибавірин, яка забезпечує більшу

частоту СВВ та менший за величиною показник ефективності витрат.

Література

1. Хасин А. Результаты клинических исследований, проведенных в ведущих медицинских центрах Германии / А. Хасин // Современный взгляд на проблему лечения гепатита С в Европе. – Москва, 2005. – С. 1–4.
2. The contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide / J. Perz, G. Armstrong, L. Farrington et al. // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 45. – P. 529–538.
3. Ивашкин В.Т. Диагностика, лечение и ведение пациентов с гепатитом С (По материалам практических рекомендаций Американского общества по изучению заболеваний печени (AASLD)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

/ В.Т. Ивашкин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 102-129.

4. Современное состояние и проблемы эпидемиологии гепатита С в Украине / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева и др. // Мир вирусных гепатитов. – 2009. – № 2. – С. 27.

5. Гураль А.Л. Современное состояние проблемы парентеральных вирусных гепатитов в Украине / А.Л. Гураль, Ж.Б. Клименко // Здоров'я України. – 2011. – № 1(19). – С. 40-41.

6. Гепатит С в Україні: невизнана епідемія. Правовий, медичний та соціальний аналіз: // <http://hepatit.org.ua/wp-content/uploads/2010/02/HCV-UA-report-2009.pdf>.

7. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose / S.J. Hadziyannis, H.Jr. Sette, T.R. Morgan et al. // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 346-355.

8. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C / S. Zeuzem, J.M. Pawlotsky, E. Lukasiewicz et al. // Hepatology. – 2005. – Vol. 43. – P. 250-257.

9. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection / P. Ferenci, E. Formann, H. Laferl et al. // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. – P. 275-282.

10. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C / M. Wagner, M. Huber, T. Berg et al. // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 522-527.

11. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 1 or 3 / M.L. Shiffman, F. Suter, B.R. Bacon et al. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 124-130.

12. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3 / S. Zeuzem, R. Hultcrantz, M. Bourliere et al. // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 993-999.

13. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 / A. Mangia, R. Santoro, N. Minerva et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 2609-2617.

14. Weight-based ribavirin dosing (WBD) increases sustained viral response (SVR) in patients with chronic hepatitis C (CHC): final results of the WIN-R study, a US community based trial / I.M. Jacobson, R.S. Brown, B. Freilich et al. // Hepatology. – 2005. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. 749A.

15. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy / A.U. Neumann, N.P. Lam, H. Dahari et al. // Science. – 1998. – Vol. 282. – P. 103-107.

16. Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a

Japanese trial / H. Ishida, Y. Inoue, J.B. Wong et al. // Hepatol. Res. – 2004. – Vol. 28. – P. 125-136.

17. Вирусные гепатиты / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин, Д.А. Гусев. – СПб: ИКФ «Фолиант», 2006. – 192 с.

18. Прикладная фармакоэкономика: Учебное пособие / Под ред. В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 336 с.

19. Фармакоэкономика: Учеб. пособие для студентов вузов / Л.В. Яковлева, Н.В. Бездетко, О.А. Герасимова и др.; под ред. Л.В. Яковлевой. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2007. – 176 с.

ANTIVIRAL THERAPY OF 2/3 GENOTYPES OF HEPATITIS C VIRUS: CLINICAL AND COST ANALYSIS OF ITS EFFECTIVENESS

V.T. Kiriienko, I.A. Zaitsev, V.V. Potiy

SUMMARY. *In the article evaluated the comparative clinical and cost effectiveness of two schemes of antiviral therapy for chronic hepatitis C, genotype 2/3 HCV. Group A patients (n=25) received a combination of interferon-a and ribavirin, Group B patients (n=36) - pegylated interferon-a with ribavirin. The frequency of obtaining early virological response and response by the therapy of termination of the course – 80 % and 94.3 %, SVR – 72 % and 91.7 % in group A and B, respectively ($p>0,05$ for all values). Comparative pharmacoeconomic analysis of two schemes of antiviral therapy of HCV genotype 2/3, showed that higher cost efficiency is typical for the combination therapy of IFN-a + ribavirin. This scheme therapy has a significant economic advantage if treatment is funded by national programs and seeks not cure a particular patient, and the largest possible number of patients. However, this regimen such a regimen of CHC has less clinical efficacy, therefore for the patient is more attractive therapy of PEG-IFN-a plus ribavirin, which provides greater SVR and lower indicator of cost effectiveness.*

Key words: *chronic hepatitis C, pegylated interferon-a, interferon-a, ribavirin, pharmacoeconomic analysis.*

Отримано 30.02.2015 р.

В.М. Козько, К.В. Юрко, Г.О. Соломенник, А.А. Адейемі

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ХГС І КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ХГС

Національний медичний університет, м. Харків

Визначено вміст С-реактивного білка (СРБ) у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Дослідження СРБ проведено у 107 хворих, з них хворих на ХГС – 36, ВІЛ-інфекцію – 35, ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – 36. Встановлено достовірне підвищення вмісту СРБ у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($p < 0,001$). У ВІЛ-інфікованих осіб і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС не встановлено достовірного зв'язку між вмістом СРБ і клінічною стадією ВІЛ-інфекції ($p > 0,05$). Вміст СРБ у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС з фіброзом печінки був вірогідно вище, ніж у хворих без фіброзу ($p < 0,001$). Виявлено вищий рівень СРБ у пацієнтів із 3а генотипом HCV у хворих на ХГС ($p < 0,05$) і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($p < 0,01$) порівняно з 1b генотипом.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, ко-інфекція ВІЛ/ХГС, С-реактивний білок.

С-реактивний білок (СРБ) був першим ідентифікованим представником групи так званих «білків гострої фази» (БГФ). Практично всі БГФ є нормальними складовими плазми крові, що мають різні фізико-хімічні властивості. Характерна риса, що об'єднує ці білки в одну групу – збільшення в крові їх концентрації у відповідь на цілий ряд стимулів (інфекційні хвороби, запалення, травма, некроз, пухлинний ріст), що призводять до тканинного пошкодження. Доведено, що підвищення рівня БГФ у крові відбувається за рахунок посилення їх синтезу печінкою з розвитком так званого синдрому системної запальної відповіді [1].

Останнім часом з'являється все більше даних про роль хронічних запальних процесів у патогенезі метаболічного синдрому (МС), інсулінорезистентності (ІР), цукрового діабету (ЦД) і серцево-судинних захворювань (ССЗ). Синтез СРБ запускається і контролюється певними медіаторами, в першу чергу цитокінами. Доведений зв'язок між ІР, рівнями інтерлейкінів (ІЛ)-1, ІЛ-6 і СРБ. Активовані цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлин (ФНП)- α) підсилюють продукцію глюкокортикоїдів,

зумовлюють лейкоцитоз, збільшення ШОЕ, підвищення температури тіла, зниження концентрації заліза і цинку в сироватці крові. На відміну від короткоживучих цитокінів (для яких характерні добові коливання) вміст СРБ досить стабільний завдяки його відносно тривалому періоду напіввиведення з організму [1, 2].

СРБ є вторинним регулятором синдрому системної запальної відповіді та імуномодулятором, який активує функцію клітин пухкої сполучної тканини, клітин ретикулоендотеліальної системи, а також клітин, які реалізують реакції вродженого імунітету шляхом посилення постачання їх субстратом для отримання енергії (синтезу АТФ) насиченими і ненасиченими жирними кислотами. Після секреції СРБ, маючи спорідненість до фосфоліпідів, зв'язується з ліпопротеїнами дуже низької щільності і циркулює з ними в плазмі крові та міжклітинному середовищі. Більшість лікарів і науковців розглядають СРБ як маркер запалення. Запускаючи комплемент, адгезію, хемотаксис, фагоцитоз, модулюючи активність імунокомпетентних клітин і тромбоцитів СРБ фактично здійснює зв'язок між різними ланками запального процесу [3, 4].

СРБ синтезується в основному в печінці, хоча встановлено, що цей білок можуть синтезувати нейрони, клітини нирок, моноцити, лімфоцити і макрофаги альвеол. СРБ може синтезуватися атеросклеротичними бляшками, так як рівень СРБ в них значно вище, ніж в оточуючих тканинах. Ендотеліоцити аорти людини не тільки містять мРНК СРБ, але синтезують і секретують СРБ. мРНК СРБ знайдена також і в адипоцитах людини [5].

Низкою досліджень підтверджено, що підвищений рівень СРБ пов'язаний з ризиком розвитку ЦД. Збільшення базового рівня СРБ стимулює «патологічне» фосфорилування субстрату рецептора інсуліну та призводить до ІР і гіперглікемії. Відбувається глікозування аполіпопротеїну В у складі ліпопротеїнів низької щільності, прогресування запалення в судинах, гіперліпідемія та атерогенез. Таким чином, при ЦД 2 типу збільшення СРБ є основною причиною

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гіперглікемії та відповідно ІР. Відомо, що при ЦД 2 типу клітини не реагують на інсулін через порушення передачі сигналу від інсуліну, який проходить через трансмембранний інсуліновий рецептор і від нього до субстрату інсулінового рецептора. Підвищений рівень СРБ порушує передачу цього сигналу, в результаті чого знижується чутливість до інсуліну. При визначенні СРБ і глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) у 454 пацієнтів протягом 21 місяця, у 128 осіб (28 %) відбулося 166 судинних подій (інфаркт міокарду, атеросклероз, шунтування, інсульт, смерть). Статистичний аналіз показав, що у пацієнтів з рівнем СРБ вище 4,4 мг/л і HbA1C більше ніж 6,2 % найвищий ризик указаних патологій [6]. Так, В.В. Вельков (2008) доводить, що поєднане дослідження базового рівня HbA1C і СРБ свідчить про реальні показники гіперглікемії, тяжкості гіперліпідемії, запальні захворювання, які призводять до судинних ускладнень, тяжкості серцево-судинних ускладнень [3]. Інсулін має значну протизапальну дію, пригнічує синтез СРБ [7].

З роками у хворих з МС і ІР збільшуються сироваткові концентрації СРБ. Базова концентрація СРБ – це його рівень у практично здорових осіб. Вимірювання базового рівня СРБ має прогностичне значення, яке дозволяє оцінити ступінь ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). У цілому СРБ – це незалежний предиктор МС і ССЗ. За рекомендаціями американської кардіологічної асоціації визначено такі критерії оцінки співвідношення рівня СРБ і кардіоваскулярного ризику: <1 мг/л – ризик низький, 1-3 мг/л – ризик середній, >3 мг/л – ризик високий. Рівень СРБ від 3 до 10 мг/л – це ознака запального процесу, що має млявий перебіг та пов'язаний з високим ризиком ССЗ [8].

Нами встановлено, що у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС спостерігаються порушення ліпідного обміну, а саме підвищення у сироватці крові вмісту тригліцеридів, коефіцієнту атерогенності (КА), ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності і зменшення ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [9]. Таким чином, враховуючи виявлені порушення ліпідного обміну, ми вирішили визначити вміст СРБ у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, що допоможе прогнозувати ризик серцево-судинних порушень у досліджених пацієнтів.

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 в Харківському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом.

У дослідження включено 107 хворих, з них 35 ВІЛ-інфікованих осіб, 36 хворих на ХГС і 36 – на ко-інфекцію

ВІЛ/ХГС. Вік хворих коливався від 20 до 63 років. 29 хворим на ХГС і 24 хворим на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС проводили оцінку стану печінки за системою Fibromax (Fibrotest). F0 діагностовано у 9, F1 – у 13, F2 – у 3, F3 – у 2, F4 – у 2 хворих на ХГС. У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС F0 діагностовано у 8, F1 – у 9, F2 – у 2, F3 – у 3, F4 – у 2 пацієнтів. Генотипування вірусу гепатиту С (HCV) проводилося 67 пацієнтам: 33 хворим на ХГС і 34 на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. 1b генотип HCV виявлено у 20 хворих (60,6 %) на ХГС, а 3a – у 13 хворих (39,4). У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС 1b генотип HCV діагностовано в 14 випадках (41,2 %), а 3a – у 20 (58,8 %).

Клінічну стадію ВІЛ-інфекції в усіх досліджених пацієнтів установлювали згідно з клінічною класифікацією стадій ВІЛ-інфекції у дорослих і підлітків (ВОЗ, 2006 р.). 2-гу клінічну стадію (кл. ст.) ВІЛ-інфекції встановлено в 11 ВІЛ-інфікованих осіб і 11 хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, 3-тю кл. ст. – у 13 і 13, 4-ту кл. ст. – у 11 і 12 пацієнтів відповідно.

Групу порівняння склали 32 практично здорові 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 р.

Дослідження СРБ було проведено імуноферментним методом із використанням набору реагентів фірми "DRG-Diagnostics" (США) на імуноферментному фотокolorиметрі "HUMAREADER" фірми "Human" (Німеччина). Проводили визначення загального холестерину (ЗХ) і ЛПВЩ ферментативно-колориметричним методом на біохімічному аналізаторі BS-300M фірми «Sinnova» з діагностичними наборами фірми "СпайнЛаб" (Іспанія). КА розраховували за формулою: $KA = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$, де КА – коефіцієнт атерогенності, ум. од.; ЗХ – вміст ЗХ у сироватці крові, ммоль/л; ЛПВЩ – вміст ЛПВЩ у сироватці крові, ммоль/л.

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 [10].

Результати досліджень та їх обговорення

Дані щодо вмісту СРБ у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС (табл. 1), свідчать, що рівень СРБ був достовірно підвищеним у хворих усіх груп і дорівнював 3,17 мг/л у ВІЛ-інфікованих осіб, 3,87 мг/л у хворих на ХГС і 6,89 мг/л у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, порівняно з контролем – $1,04 \pm 0,24$ мг/л.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

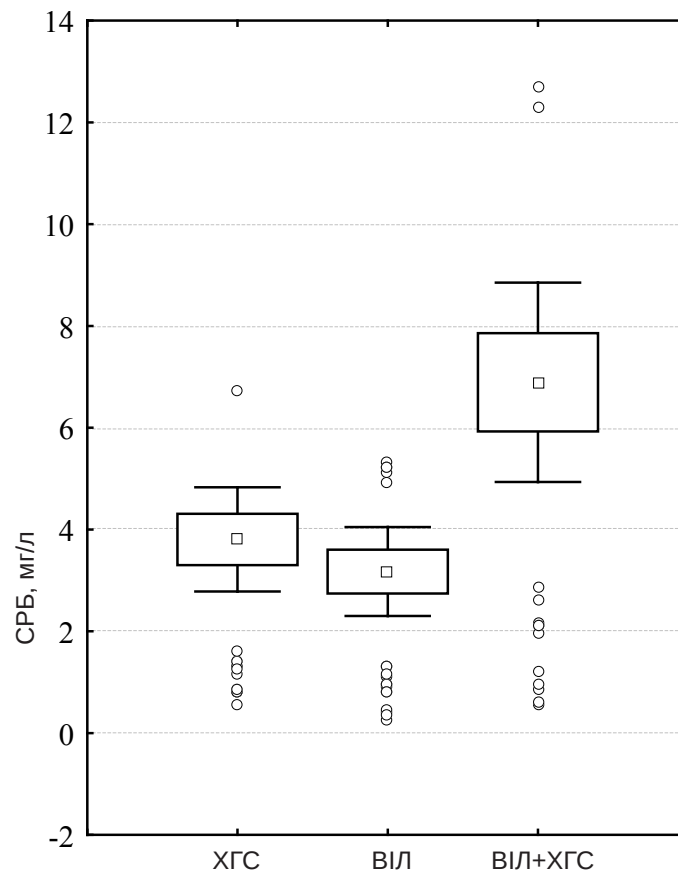
Таблиця 1

Вміст СРБ у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($M \pm m$)

Показник	Групи хворих			Контрольна група (n=32)
	ХГС (n=36)	ВІЛ-інфекція (n=35)	Ко-інфекція ВІЛ/ХГС (n=36)	
СРБ, мг/л	$3,87 \pm 0,51$ $p < 0,001$	$3,17 \pm 0,43$ $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	$6,89 \pm 0,69$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	$1,04 \pm 0,24$

Примітка. За наявності достовірних відмінностей порівняно з показниками: p – контрольної групи, p1 – хворими на ХГС, p2 – хворими на ВІЛ-інфекцію.

Однак, найзначніше збільшення СРБ спостерігалося у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, порівняно з хворими на ХГС і ВІЛ-інфекцію (мал. 1).



Мал. 1. Вміст СРБ у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

□ – середнє; – середнє $\pm$ ст. похибка; – середнє $\pm 0,95$ дов. інтервал ○ – викиди.

Вміст СРБ у ВІЛ-інфікованих осіб залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції представлено в табл. 2. Виявлено достовірне збільшення рівня СРБ, порівняно з контролем, у ВІЛ-інфікованих осіб усіх кл. ст., але не

дивлячись на тенденцію до підвищення його вмісту від стадії до стадії, він не виявив достовірного зв'язку з тяжкістю захворювання ($p > 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Вміст СРБ у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції ($M \pm m$)

Показник	Клінічна стадія ВІЛ-інфекції			Контрольна група (n=32)
	2 кл. ст. (n=11)	3 кл. ст. (n=13)	4 кл. ст. (n=11)	
СРБ, мг/л	3,02±0,80 p<0,05	3,09±0,60 p<0,01 p1>0,05	3,45±0,80 p<0,01 p1>0,05 p2>0,05	1,04±0,24

Примітка. За наявності достовірних відмінностей порівняно з показниками: p – контрольної групи, p1 – хворими 2 кл. ст., p2 – хворими 3 кл. ст.

Вміст СРБ у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції представлено в табл. 3. Дослідивши залежність вмісту СРБ від кл. ст. ВІЛ-інфекції у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, виявлено

достовірне збільшення вмісту СРБ у пацієнтів усіх кл. ст. хвороби від контролю, але також не виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$) між рівнем СРБ і кл. ст. хвороби.

Таблиця 3

Вміст СРБ у сироватці крові хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС залежно від клінічної стадії ВІЛ-інфекції ($M \pm m$)

Показник	Клінічна стадія ВІЛ-інфекції			Контрольна група (n=32)
	2 кл. ст. (n=11)	3 кл. ст. (n=13)	4 кл. ст. (n=11)	
СРБ, мг/л	7,07±1,50 p<0,001	6,97±1,90 p<0,05 p1>0,05	7,12±1,50 p<0,001 p1>0,05 p2>0,05	1,04±0,24

Примітка. За наявності достовірних відмінностей порівняно з показниками: p – контрольної групи, p1 – хворими 2 кл. ст., p2 – хворими 3 кл. ст.

Досліджено залежність вмісту СРБ від наявності фіброзу печінки у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС (табл. 4). Рівень СРБ у хворих на ХГС без ознак фіброзу печінки (за METAVIR) дорівнював ($1,52 \pm 0,32$) мг/л, а у хворих із наявністю фіброзу печінки ($4,35 \pm 0,66$) мг/л. Отже, виявлено достовірну різницю між вмістом СРБ у хворих без фіброзу та з наявністю фіброзу печінки у хворих на ХГС ($t=3,88$; $p<0,001$). Дослідження вмісту СРБ у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС також встановило достовірне підвищення рівня СРБ у хворих з наявністю фіброзу печінки (за METAVIR), ніж у хворих із відсутністю фіброзу ($t=3,27$; $p<0,001$).

Досліджено залежність вмісту СРБ від генотипу HCV у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Так, вміст СРБ підвищувався у хворих на ХГС і склав ($3,07 \pm 0,62$) мг/л у пацієнтів із 1b генотипом HCV і ($5,31 \pm 0,83$) мг/л – у хворих із 3a генотипом. Отже, виявлено достовірно більш високий рівень СРБ у хворих на ХГС з 3a генотипом вірусу ($t=2,15$; $p<0,05$).

У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС також вміст СРБ збільшувався та становив ($4,17 \pm 0,95$) мг/л у пацієнтів із 1b генотипом HCV і ($8,97 \pm 1,50$) мг/л – у хворих із 3a генотипом (табл. 4). Встановлено достовірно більш високий рівень СРБ у хворих із 3a генотипом HCV ($t=2,7$;

$p<0,01$). Можливо, це пов'язано з тим, що саме 3-й генотип HCV викликає вірусіндукований стеатоз печінки та IP [11].

СРБ є предиктором розвитку серцево-судинних розладів, але найбільше діагностичне та прогностичне значення має поєднане його визначення з показниками ліпідного обміну [4]. При дослідженні ліпідного спектру визначено, що ЗХ у досліджених пацієнтів не мав достовірної різниці з аналогічним показником осіб контрольної групи – ($4,41 \pm 0,79$) ммоль/л та дорівнював: ($4,13 \pm 0,11$) ммоль/л у ВІЛ-інфікованих осіб, а у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – ($4,12 \pm 0,18$) і ($4,35 \pm 0,15$) ммоль/л відповідно. У досліджених пацієнтів, порівняно з контролем, відзначалося достовірне зниження вмісту ЛПВЩ. Так, у ВІЛ-інфікованих осіб вміст ЛПВЩ склав ($1,21 \pm 0,07$) ммоль/л, у хворих на ХГС – ($1,08 \pm 0,09$) ммоль/л і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – ($1,04 \pm 0,14$) ммоль/л, а в осіб контрольної групи – ($1,47 \pm 0,03$) ммоль/л. КА був підвищеним у всіх хворих і становив ($2,72 \pm 0,19$) ум. од. у ВІЛ-інфікованих осіб і ($3,72 \pm 0,39$) та ($3,14 \pm 0,36$) ум. од. у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС відповідно порівняно з контролем ($2,12 \pm 0,04$) ум. од.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 4

Вміст СРБ у сироватці крові хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС залежно від генотипу HCV (M±m)

Показник	ХГС		Ко-інфекція ВІЛ/ХГС	
	Генотип HCV			
	1b (n=20)	3 a (n=13)	1b (n=14)	3a (n=20)
СРБ, мг/л	3,07±0,62	5,31±0,83	4,17±0,95	8,97±1,50

При вивченні кореляційного зв'язку між СРБ і показниками ліпідного обміну виявлено, що СРБ має пряму кореляцію з КА ($r=0,45$; $p<0,05$) і зворотну з ЛПВЩ ($-0,35$; $p<0,05$) у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, що свідчить про діагностичне та прогностичне значення даного показника для оцінки ризику розвитку ССЗ.

Висновки

1. Встановлено достовірне підвищення вмісту СРБ у сироватці крові ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

2. У ВІЛ-інфікованих осіб і хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС не встановлено достовірного зв'язку між вмістом СРБ і клінічною стадією ВІЛ-інфекції.

3. Вміст СРБ у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС з фіброзом печінки був вірогідно вище, ніж у хворих без фіброзу.

4. Виявлено вищий рівень СРБ у пацієнтів із 3а генотипом HCV у хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС порівняно з 1b генотипом.

5. Проведення кореляційного аналізу виявило, що СРБ має прямий кореляційний зв'язок з КА ($r=0,45$) і зворотний з ЛПВЩ ($-0,35$) у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Література

1. Вельков В.В. Прокальцитонин і С-реактивний белок в современной лабораторной диагностике / В.В. Вельков // Лабор. диагностика. – 2010. – № 4. – С. 39-76.
2. Гусев Д.Е. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления. / Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // Клин. медицина. – 2006. – № 2. – С. 25-30.
3. Shoelson S.E. Inflammation and insulin resistance. / S.E. Shoelson, J. Lee, A.B. Goldfine // J. Clin. Invest. – 2006. – N 11. – P. 1793-1801.
4. Вельков В.В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый. Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза: С-реактивный белок, холестерин, аполипопротеины / В.В. Вельков, – Пушино, 2005. – 110 с.
5. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? / [L.E. Bautista, P. Lopez-Jaramillo, L.M. Vera et al.] // J. Hypertension. – 2001. – N 19. – P. 857-861.
6. Joint effect of C-reactive protein and glycated hemoglobin in predicting future cardiovascular events of patients with advanced atherosclerosis / [M. Schillinger, M. Exner, J. Amighi et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108, N 19. – P. 2323-2328.
7. Вельков В.В. Сочетанное измерение уровней гликозилированного гемоглобина и С-реактивного белка в оценке

риска осложнений сахарного диабета / В.В. Вельков // Лабор. диагностика. – 2008. – № 3 (45). – С. 67-72.

8. Ferranti S.D. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk / S.D. Ferranti // Cardiovasc. Pathol. – 2007. – Vol. 16, N 1. – P. 14-21.

9. Козько В.М. Стан показників ліпідного обміну у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС / В.М. Козько, К.В. Юрко, Г.О. Соломенник // Гепатологія – 2014. – № 4 (26). – С. 33-39.

10. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине // А.Н. Зосимов. – Харьков: Торнадо, 2000. – 82 с.

11. Persico M. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases / M. Persico, A. Iolascon // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, N 10. – P. 1171-1176.

DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINATION OF C-REACTIVE PROTEIN IN HIV-INFECTED PERSONS, PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND CO-INFECTION HIV/HCV

V.M. Kozko, K.V. Yurko, H.O. Solomennyyk, A.A. Adeyemi

SUMMARY. The article defines the content of C-reactive protein (CRP) in HIV-infected persons, patients with chronic hepatitis C and co-infection with HIV/HCV. Research CRP that was conducted in 107 patients, including patients with chronic hepatitis C - 36, HIV-infection - 35, and co-infection with HIV/HCV – 36. Found a significant increase ($p<0.001$) CRP content in HIV-infected persons, patients with chronic hepatitis C and co-infection with HIV/HCV. It was found significantly higher levels of CRP in patients with genotype 3a HCV-infection in patients with chronic hepatitis C ($p<0.05$) and co-infection of HIV/HCV ($p<0.01$). No significant association was found between the content of CRP and clinical stage of HIV infection ($p>0,05$) in HIV-infected persons and patients co-infected with HIV/HCV. It was detected credible link between high CRP content, presence of liver fibrosis ($p<0.001$) in patients with chronic hepatitis C and co-infected with HIV/HCV.

Key words: chronic hepatitis C, HIV-infection, co-infection of HIV/HCV, C-reactive protein.

Отримано 23.03.2015 р.

© Москалюк В.Д., Соколенко М.О., Сорохан В.Д., 2015
УДК 616.98:578.825.11-06:616.98-097:578.828.6

В.Д. Москалюк, М.О. Соколенко, В.Д. Сорохан

ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ З ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ НА ФОНІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІДУ

Буковинський державний медичний університет

Обстеження 37 хворих на ВІЛ-інфекцію у поєднанні з герпетичною інфекцією (лабіальний герпес та/або афтозний стоматит, генітальний, оперізувальний герпес та інфекційний моноклеоз, окремо чи в комбінації) показало, що у разі такого поєднання вміст лімфоцитів при III і IV клінічній стадії імунodefіциту був достовірно нижчим, ніж при герпетичній моноінфекції. Таким же достовірним було зниження рівня CD4 при II-IV стадії ВІЛ-інфекції у комбінації з герпетичною інфекцією і відносно збільшення кількості Т-супресорів порівняно з герпетичною моноінфекцією. За наявності вірусу герпесу в організмі ВІЛ-інфікованих дещо меншою мірою знижується імунорегуляторний показник, що свідчить про певний конкуруючий вплив вірусу герпесу на регуляторні субпопуляції.

У хворих на ВІЛ- і герпетичну коінфекцію співвідношення сироваткових концентрацій ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12 та ІЛ-17 зазнає максимального дисбалансу. Причому значно зростає вміст не тільки прозапальних (ІЛ-8, ІЛ-17), але й протизапального цитокіну ІЛ-10. Водночас значно знижується рівень прозапального ІЛ-12 у хворих з тяжким ступенем імуносупресії. Паралельно суттєво зростає сироватковий рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 на всіх стадіях комбінованої ВІЛ- та герпесвірусної інфекції, незалежно від клінічної стадії недуги.

При поєднанні ВІЛ- і герпетичної інфекції виявили сильну зворотну кореляцію між рівнем ІЛ-8 і кількістю CD4-лімфоцитів ($r=-0,72$, $p<0,05$), сильну зворотну кореляцію ($r=-0,79$, $p<0,05$) між значенням ІЛ-10 і кількістю CD4-лімфоцитів, зворотну кореляцію середньої сили ($r=-0,35$, $p<0,05$) між вмістом ІЛ-17 і кількістю CD4-лімфоцитів, а також слабку пряму ($r=0,08$, $p<0,05$) – між значеннями ІЛ-12 та кількістю CD4-лімфоцитів.

У хворих з таким поєднанням вірусних інфекцій ще й суттєво зростає рівень циркулюючих імунних комплексів при практично незмінному титрі імунoglobулінів А, М і G.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, герпетична інфекція, клітинний та гуморальний імунітет, цитокиновий статус.

Як відомо, герпетична інфекція належить до СНІД-індикаторних захворювань і може завершуватись летально у хворих на ВІЛ-інфекцію. На тлі набутого імунodefіциту герпетична інфекція характеризується як опортуністична ко-інфекція. Крім того, зазначене захворювання спричиняє прогресування ВІЛ-інфекції. З наростанням ступеня імунodefіциту, який корелює зі зниженням рівня CD4⁺-лімфоцитів, зростають ризики активації герпетичної інфекції, розвиваються генералізовані її форми з ураженням внутрішніх органів, очей, нервової системи [1, 2].

Активация герпесвірусних інфекцій у ВІЛ-інфікованих хворих, крім загального посилення реплікації ВІЛ, відбувається з підвищеним виділенням віріонів ВІЛ у місцях герпетичних шкірних висипань, які не завжди мають характерний для герпесу вигляд. Найбільш важливо те, що при цьому можуть утворюватися частки змішаного фенотипу – віріони ВІЛ, «одягнені» в оболонку герпесу. Такі «закамуфльовані» частки, на відміну від звичайних віріонів ВІЛ, здатні інфікувати різні типи клітин, включаючи епітеліоцити і фібробласти, даючи при цьому продуктивну ВІЛ-інфекцію, тобто стає можливим зараження ВІЛ через контакти з шкірою і слизовою оболонкою [3-5].

При герпесі розвиваються імунodefіцитні стани, обумовлені недостатністю різних ланок імунної системи та її нездатністю елімінувати вірус з організму. Зберігаючись протягом усього життя, іноді в досить високих титрах, віруснейтралізуючі антитіла, хоча і перешкоджають розповсюдженню, але не запобігають виникненню рецидивів.

Мета роботи – виявити патогенетичну та прогностичну значущість показників імунного та цитокинового статусу у хворих на герпетичну і ВІЛ-інфекцію.

Пацієнти і методи

Обстежили 131 хворого на ВІЛ-інфекцію, герпетичну інфекцію, окремо та у поєднанні. Серед зазначених пацієнтів було 70 (53,4 %) чоловіків і 61 (46,6 %) жінка віком від 19 до 49 років, середній вік становив $(31,4\pm0,9)$ року. Усіх хворих поділили на три групи. До першої увійшли 59 хворих на різні клінічні форми герпетичної інфекції: 11 – на лабіаль-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ний герпес та/або афтозний стоматит, 10 – на генітальний герпес, 21 – на оперізувальний герпес і 17 – на інфекційний мононуклеоз. До другої – 35 хворих на ВІЛ-інфекцію, серед яких було 7 (20,0 %) пацієнтів у I клінічній стадії, 15 (42,9 %) – у II, 7 (20,0 %) – у III, 6 (17,1 %) – у IV клінічній стадії. До третьої групи було включено 37 осіб, в яких герпетична інфекція поєднувалася з ВІЛ-інфекцією. Серед зазначених представників третьої групи було 7 (18,9 %) хворих у I клінічній стадії, 16 (43,2 %) – у II, 8 (21,6 %) – у III, 6 (16,2 %) – у 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). Розширений спектр імунологічних показників у хворих на ВІЛ-інфекцію був вивчений методом проточної цитометрії.

Контрольну групу склали 30 практично здорових людей, цілком зіставних за віковою категорією та статевим складом.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного комплексу STATISTICA 6.0 з використанням методу варіаційної статистики з визначенням достовірності за допомогою непараметричного методу Вілкоксона для незалежних сукупностей. Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна-Уїтні. Розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [6].

Результати досліджень та їх обговорення

Враховуючи суттєвіший вплив на імунологічні показники клінічної стадії ВІЛ-інфекції, ніж клінічної форми герпетичної інфекції, ми порівняли зазначені показники у хворих на герпесвірусну та ВІЛ-інфекцію-мікст з відповідними значеннями пацієнтів з маніфестацією герпетичної інфекції, а також ВІЛ-інфікованих (табл. 1). При цьому у хворих на герпетичну інфекцію використовували середнє значення конкретного досліджуваного імунологічного показника, незалежно від маніфестації її клінічної форми.

Кількість лімфоцитів у хворих на ВІЛ-інфекцію порівняно з пацієнтами з маніфестацією герпетичної інфекції знижувалась, однак статистично достовірною ця різниця була тільки при III і IV клінічних стадіях – (0,83±0,48) і (0,47±0,31) відповідно проти (2,80±0,79) Г/л ($p < 0,05$, табл. 1).

Рівень CD4-лімфоцитів закономірно характеризувався такою ж динамікою, хоча статистично вагомою різниця

була тільки при II, III і IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції – (419,3±54,1), (317,7±52,6) і (117,9±82,4) відповідно проти (972,2±74,8) клітин/мкл ($p < 0,05-0,02$).

А от вміст субпопуляції лімфоцитів CD8, які представлені переважно цитотоксичними клітинами, знижений тільки в групі хворих з герпетичною інфекцією порівняно з ВІЛ-інфікованими. Щоправда, достовірною ця різниця була тільки при II і III клінічній стадії ВІЛ-інфекції – (730,3±52,4) і (829,0±85,6) відповідно проти (457,7±53,4) клітин/мкл у хворих на герпесвірусну інфекцію ($p < 0,05$, мал. 1). Відомо, що фенотипи цих клітин не є мішенню для вірусу імунодефіциту людини і збільшення їх кількості при ВІЛ-інфекції пов'язане не із залученням до патологічного процесу, а з нижчим вмістом інших фенотипів клітин, тобто підвищення рівня CD8-лімфоцитів можна розцінювати як відносне.

Кількість CD16-клітин, що виконують переважно кілерну функцію (їх прийнято вважати натуральними кілерами), достовірно не відрізняється у всіх порівнюваних групах ($p > 0,05$). За даними літератури відомо [7], що натуральним кілерам в основному відводиться роль в протипухлинному захисті. При вірусних інфекціях, зокрема при герпетичній, ця субпопуляція клітин має певне значення на початковому етапі розвитку захворювання. Можливо, тому в спостережуваних групах пацієнтів вміст CD16-клітин істотно не відрізняється.

Особливу діагностичну і прогностичну значущість при інфекціях, пов'язаних з вірусом імунодефіциту людини, має імунорегуляторний індекс CD4/CD8. Цей показник значно знижується в групі ВІЛ-інфікованих у вигляді моноінфекції, причому при II, III і IV клінічній стадії недуги він достовірно відрізняється від значення у пацієнтів з клінічною маніфестацією герпетичної інфекції – (0,57±0,15), (0,38±0,20) і (0,20±0,11) проти (2,12±0,28) ($p < 0,05-0,02$).

У хворих на мікст-інфекцію вірусами герпесу й ВІЛ та ВІЛ-моноінфекцію аналіз імунологічних даних достовірних змін жодного з досліджуваних показників не виявив.

При поєднаному перебігу герпетичної і ВІЛ-інфекції спостерігали таку ж динаміку аналізованих показників, що й при ВІЛ-моноінфекції. Так, вміст лімфоцитів у хворих на мікст-інфекцію при III і IV клінічній стадії імунодефіциту був достовірно нижчим, ніж при герпетичній інфекції – (0,73±0,33) і (0,65±0,30) проти (2,80±0,79) Г/л ($p < 0,05$).

Таким же достовірним було зниження рівня CD4 при II-IV стадії ВІЛ-інфекції у комбінації з герпетичною інфекцією ($p < 0,05-0,02$) і відносне збільшення кількості Т-супресорів ($p < 0,05$) порівняно з герпетичною моноінфекцією.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники клітинного, гуморального імунітету та цитокинового статусу у хворих на герпетичну і ВІЛ-інфекцію окремо і в поєднанні (M±m)

Показник	Герпесвірусна інфекція (n=59)	Поєднання герпетичної і ВІЛ-інфекції (n=37)				Здорові особи (n=30)
		клінічна стадія ВІЛ-інфекції				
		I (n=7)	II (n=16)	III (n=8)	IV (n=6)	
Лейкоцити, Г/л	5,43±0,81	5,51±1,48	5,30±0,83	5,05±1,93	4,43±1,88	6,73±0,62
Лімфоцити, Г/л	2,80±0,79	1,62±0,92	1,20±0,55	0,73±0,33*	0,65±0,30*	2,68±0,45
CD3, клітин/мкл	1096,5±188,9	1644,8±641,2	1153,6±224,3	992,7±327,0	995,5±229,4	1993,6±188,9
CD4, клітин/мкл	972,2±74,8	1122,9±181,4	531,7±66,1*	351,2±69,9*	134,8±79,4*	1422,5±95,7
CD8, клітин/мкл	457,7±53,4	525,8±83,0	788,1±76,7*	730,3±88,6*	598,4±95,3	537,8±60,2
CD16, клітин/мкл	285,8±49,1	322,4±76,9	303,5±49,1	244,8±56,6	263,2±67,2	354,3±51,0
CD4/CD8 (ІРІ)	2,12±0,28	2,21±0,63	0,65±0,32*	0,46±0,22*	0,26±0,13*	2,65±0,27
ІЛ-8, пг/мл	22,23±7,53	65,34±17,08*	89,65±22,43*	130,54±46,19*	227,06±53,97*	14,38±5,66
ІЛ-10, пг/мл	0,185±0,074	2,248±0,576*	2,958±0,463*	5,384±1,062*	6,493±1,210*	0,118±0,033
ІЛ-12, пг/мл	5,48±1,61	5,12±2,47	4,25±0,75	3,09±1,74	1,22±0,70*	7,85±2,13
ІЛ-17, пг/мл	0,652±0,237	0,749±0,458	0,884±0,362	1,206±0,508	2,850±0,761*	0,534±0,141
IgA, г/л	2,62±0,63	1,61±0,39	1,79±0,26	1,89±0,51	1,72±0,49	1,39±0,26
IgM, г/л	1,64±0,39	1,76±0,64	1,53±0,36	1,79±0,46	1,14±0,60	1,88±0,31
IgG, г/л	7,47±1,92	6,36±1,40	6,20±0,94	6,65±1,76	5,83±1,42	6,54±1,60
ЦІК, опт. од.	58,6±10,1	69,4±12,7	144,9±24,3*	168,0±55,2*	199,6±64,0*	52,7±8,5
Показник	Хворі на ВІЛ-інфекцію (n=35)					Здорові особи (n=30)
	клінічна стадія					
	I (n=7)	II (n=15)	III (n=7)	IV (n=6)		
Лейкоцити, Г/л	5,41±1,34	5,14±0,93	6,62±1,91	4,12±2,40	6,73±0,62	
Лімфоцити, Г/л	2,08±0,80	1,44±0,42	0,83±0,48*	0,47±0,31*	2,68±0,45	
CD3, клітин/мкл	1822,6±681,7	1388,0±192,3*	1078,6±343,1*	1005,5±468,2*	1993,6±188,9	
CD4, клітин/мкл	1018,2±233,3	419,3±54,1*	317,7±52,6*	117,9±82,4*	1422,5±95,7	
CD8, клітин/мкл	596,6±89,9	730,3±52,4*	829,0±85,6*	590,3±110,5	537,8±60,2	
CD16, клітин/мкл	341,7±82,6	292,6±30,7	288,9±54,4	243,8±49,3	354,3±51,0	
CD4/CD8	1,71±0,26*	0,57±0,15*	0,38±0,20*	0,20±0,11*	2,65±0,27	
ІЛ-8, пг/мл	45,37±14,23*	76,02±19,21*	96,15±36,07*	202,16±49,11*	14,38±5,66	
ІЛ-10, пг/мл	1,263±0,547*	2,363±0,408*	3,965±0,934*	6,408±1,418*	0,118±0,033	
ІЛ-12, пг/мл	5,45±2,44	5,89±1,23	3,84±1,96	1,53±0,88*	7,85±2,13	
ІЛ-17, пг/мл	0,725±0,364	1,348±0,516	0,820±0,315	1,927±0,520*	0,534±0,141	
IgA, г/л	1,64±0,61	2,32±0,34*	2,64±0,47*	1,81±0,51	1,39±0,26	
IgM, г/л	1,73±0,52	1,28±0,33	1,10±0,46	0,85±0,44	1,88±0,31	
IgG, г/л	6,24±1,76	5,79±0,85	6,41±1,59	5,43±1,46	6,54±1,60	
ЦІК, опт. од.	68,6±12,7	118,9±25,3*	152,4±51,0*	191,2±68,6*	52,7±8,5	

Примітки: * – достовірні різниці порівняно з показником у здорових осіб за критерієм Манна-Уїтні ($p < 0,05$ – $0,02$),** – достовірні різниці порівняно з відповідним показником у хворих на герпесвірусну інфекцію ($p < 0,05$ – $0,02$).

При поєднаному перебігу ВІЛ- і герпетичної інфекції, коли в організмі присутні два конкуруючі віруси, вміст лейкоцитів, CD3- і CD16-клітин достовірно не відрізняється від показників при герпетичній моноінфекції ($p > 0,05$).

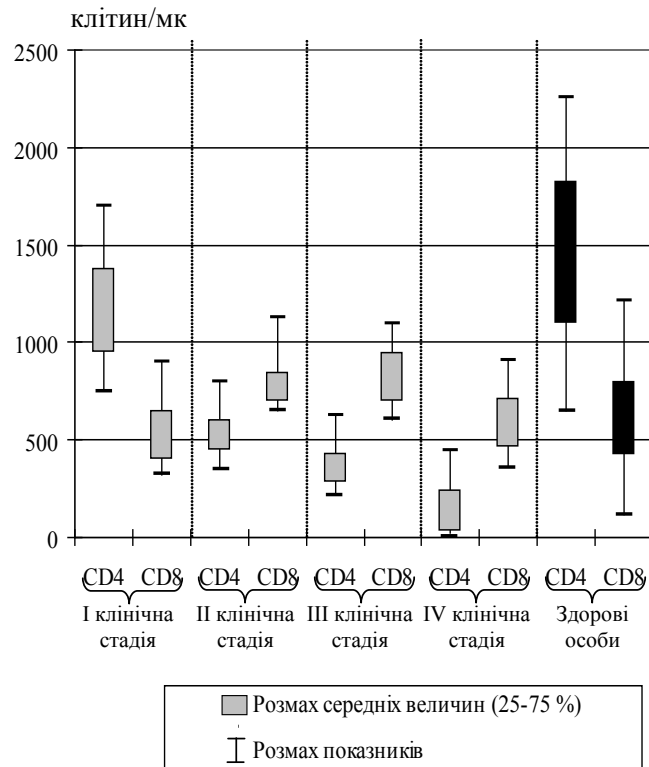
ІРІ значно знижується при поєднаному перебігу герпесвірусної інфекції на тлі ВІЛ-інфікування – ($0,65 \pm 0,32$) при II, ($0,46 \pm 0,22$) при III і ($0,26 \pm 0,13$) при IV клінічній стадії імунodefіциту відповідно проти ($2,12 \pm 0,28$) при герпетичній інфекції ($p < 0,05$ – $0,02$). За наявності вірусу герпесу в організмі ВІЛ-інфікованих дещо меншою мірою знижується імунорегуляторний

показник, що свідчить про певний конкуруючий вплив вірусу герпесу на регуляторні субпопуляції (мал. 2).

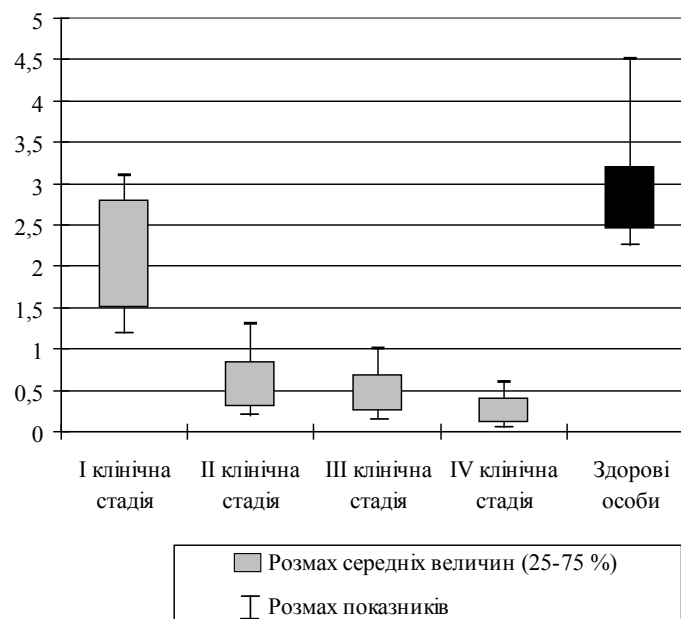
При поєднанні ВІЛ- та герпесвірусної інфекції рівні цитокінів зазнавали ще значніших змін (табл. 1). Так, показники ІЛ-8 та ІЛ-10 статистично суттєво зростали не тільки з прогресуванням імунodefіциту, але й незалежно від клінічної стадії недуги, вагомо перевищуючи значення відповідного показника у хворих на герпетичну інфекцію. Зокрема рівень ІЛ-8 коливався в діапазоні ($65,34 \pm 17,08$)–($227,06 \pm 53,97$) пг/мл, а ІЛ-10 – від ($2,248 \pm 0,576$) пг/мл при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції до ($6,493 \pm 1,210$) пг/мл при термінальній стадії імунodefіциту. У хворих на

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

герпесвірусну інфекцію середнє значення ІЛ-8 становило $(22,23 \pm 7,53)$, а ІЛ-10 – $(0,185 \pm 0,074)$ пг/мл (в усіх випадках $p < 0,05-0,02$).



Мал. 1. Показники CD4- і CD8-клітин у хворих на поєднану ВІЛ- і герпетичну інфекцію.



Мал. 2. Показники ІРІ у хворих на поєднану ВІЛ- і герпетичну інфекцію.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Подібно до хворих на ВІЛ-моноінфекцію значення ІЛ-17 характеризувалося тенденцією до зростання і тільки при термінальній стадії комбінованої недуги воно досягало ($2,850 \pm 0,761$) пг/мл, що статистично вагомо перевищувало не тільки нормальний рівень, але й відповідний показник при герпетичній інфекції – ($0,652 \pm 0,237$) пг/мл ($p < 0,05$).

Натомість при комбінації ВІЛ- і герпетичної інфекції концентрація ІЛ-12 знижувалася, причому найзначнішого зниження зазнавала лише у термінальній стадії імунodefіциту – ($1,22 \pm 0,70$) пг/мл, що не тільки достовірно відрізнялося від показника у здорових осіб ($p < 0,05$), але й у хворих на герпесвірусну інфекцію – ($5,48 \pm 1,61$) пг/мл ($p < 0,05$, табл. 1).

Порівняно з хворими на ВІЛ-моноінфекцію показники сироваткових рівнів ІЛ-8, ІЛ-10 та ІЛ-17 не зазнавали достовірних змін, хоча можна констатувати тенденцію до деякого зростання їх значень. Такою ж тенденцією до зниження характеризується і рівень ІЛ-12.

При аналізі показників клітинної ланки імунітету і вмісту цитокінів у сироватці крові хворих з поєднанням ВІЛ- і герпетичної інфекції виявили сильну зворотну кореляцію ($r = -0,72$, $p < 0,05$) між рівнем ІЛ-8 і кількістю CD4-лімфоцитів, сильну зворотну кореляцію ($r = -0,79$, $p < 0,05$) між значенням ІЛ-10 і кількістю CD4-лімфоцитів, зворотну кореляцію середньої сили ($r = -0,35$, $p < 0,05$) між вмістом ІЛ-17 і кількістю CD4-лімфоцитів, а також слабку пряму ($r = 0,08$, $p < 0,05$) – між значеннями ІЛ-12 та кількістю CD4-лімфоцитів.

Таким чином, у хворих на ВІЛ- і герпетичну коінфекцію співвідношення сироваткових концентрацій ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12 та ІЛ-17 зазнає максимального дисбалансу. Причому значно зростає вміст не тільки прозапальних (ІЛ-8, ІЛ-17), але й протизапального цитокіну ІЛ-10. Водночас значно знижується рівень прозапального ІЛ-12 у хворих з тяжким ступенем імуносупресії. Паралельно суттєво зростає сироватковий рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 на всіх стадіях комбінованої ВІЛ- та герпесвірусної інфекції, незалежно від клінічної стадії недуги.

Отже, показники клітинного імунітету в порівнюваних групах значно змінюються і вони можуть бути одними з критеріїв оцінки активності патологічного процесу і прогнозу захворювання.

Показники гуморального імунітету змінювалися значно меншою мірою, ніж рівні клітинного імунітету. Так, на відміну від хворих на ВІЛ-моноінфекцію, титр ІgА не зазнавав достовірних змін порівняно зі здоровими особами, хоча можна відзначити тенденцію до підвищення його рівня передусім при II і III клінічних стадіях ВІЛ-інфекції – ($2,32 \pm 0,34$) і ($2,64 \pm 0,47$) г/л відповідно проти ($1,39 \pm 0,26$) г/л у нормі (в усіх групах хворих $p > 0,05$). Відомо, що ІgА є секреторним імуноглобуліном і певною

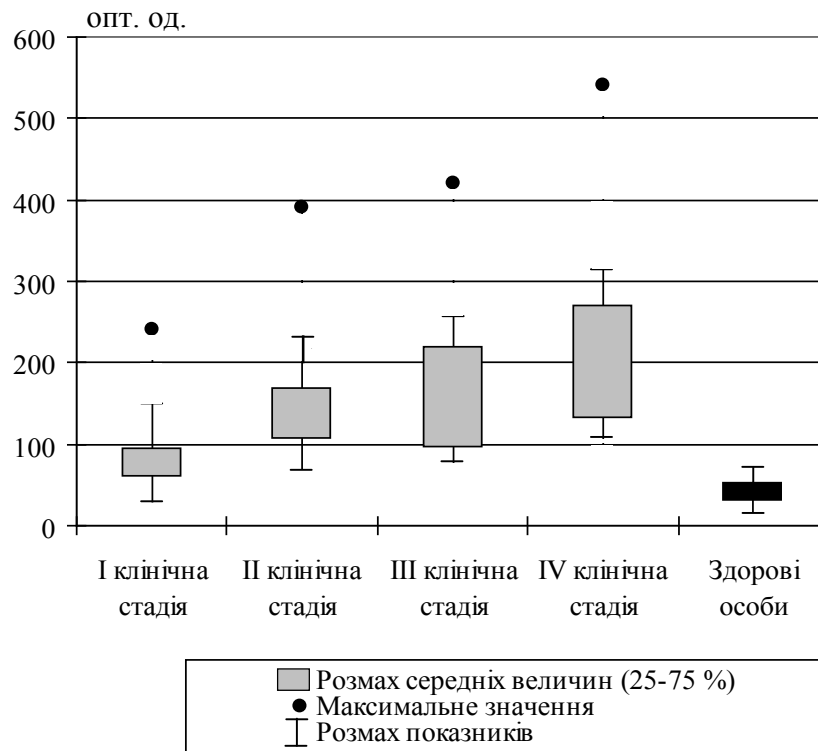
мірою забезпечує місцевий імунітет на рівні слизових оболонок. Підвищення його титру забезпечує захист організму від інфекції на місцевому, тканинному або органному рівні. Дані наших досліджень з вивчення ІgА при герпетичній інфекції збігаються з результатами інших авторів [8]. Проте ми виявили, що при поєднаному перебігу герпетичної інфекції на тлі ВІЛ-інфікування вміст ІgА практично не змінюється. Очевидно, наявність двох вірулентних вірусів в цілому пригнічує імунну відповідь, тому рівень ІgА може бути меншим, ніж за наявності в організмі одного із зазначених вірусів. Вміст ІgМ та ІgG також достовірно не відрізнявся від показників у здорових осіб ($p > 0,05$), що не суперечить даним літератури [8].

А от вміст циркулюючих імунних комплексів достовірно зростає в групі ВІЛ-позитивних осіб, коінфікованих герпесвірусами, при II, III і IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції – ($144,9 \pm 24,3$), ($168,0 \pm 55,2$) і ($199,6 \pm 64,0$) опт. од. відповідно проти ($52,7 \pm 8,5$) опт. од. у здорових осіб ($p < 0,05$) (мал. 3).

Вважаємо, що при одночасній присутності в організмі двох вірусів сповільнюється елімінація ЦІК з організму, оскільки у звільненні організму від імунних комплексів беруть участь майже всі імуноцити у взаємодії з цитокіновою системою. Нашими дослідженнями (табл. 1) встановлено зниження показників клітинного імунітету передусім у групі хворих на герпетичну інфекцію на тлі ВІЛ-інфекції, що призводить до ослаблення імунної відповіді і накопичення імунних комплексів в організмі.

Таким чином, встановили зниження основних показників клітинного імунітету, особливо CD4 та CD8 фенотипу лімфоцитів при ВІЛ-моноінфекції. Та баланс вмісту CD4- і CD8-клітин особливо порушувався у хворих на ГВІ на тлі ВІЛ-інфікування. Причому у більшій частини хворих кількість CD8-клітин була вища за вміст CD4-клітин. При порівнянні з показниками цих клітин у здорових осіб виявили, що дисбаланс пов'язаний з різким зниженням кількості CD4-клітин. При такій комбінації відзначили також максимальний дисбаланс сироваткових концентрацій ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12 та ІЛ-17. Причому значно зростає вміст не тільки прозапальних (ІЛ-8, ІЛ-17), але й протизапального цитокіну ІЛ-10. Водночас значно знижувався рівень прозапального ІЛ-12 у хворих з тяжким ступенем імуносупресії. Паралельно суттєво зростає сироватковий рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 на всіх стадіях комбінованої ВІЛ- та герпесвірусної інфекції, незалежно від клінічної стадії недуги. У хворих з таким поєднанням вірусних інфекцій ще й суттєво зростає рівень циркулюючих імунних комплексів при практично незмінному титрі імуноглобулінів А, М і G. Виявлені зміни в імунному статусі різного ступеня у хворих в спостережуваних групах можуть служити критерієм оцінки тяжкості перебігу і прогнозу захворювань.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 3. Циркулюючі імунні комплекси у хворих на поєднану ВІЛ- і герпетичну інфекцію.

Проаналізувавши рівень ЦІК у ВІЛ-позитивних хворих на фоні герпесвірусних інфекцій з використанням програми StatSoft Statistica 6.0, встановили, що саме у цій групі пацієнтів цей показник найвищий, причому, максимальне значення концентрації ЦІК становило аж 540 опт. од.

Вказаний математичний метод підтвердив, що найбільш значуще збільшення вмісту ЦІК відзначено у хворих на герпесвірусні інфекції на тлі набутого імунodefіциту. Як було зазначено, два високопатогенних віруси впливають на всі ланки імунної відповіді, імунні комплекси, що беруть участь в елімінації, від макрофагально-фагоцитарної системи до антитілозалежної цитотоксичності, у тому числі і на поліклональну активність синтезу антитіл.

Висновки

1. У хворих на ВІЛ-інфекцію у поєднанні з герпетичною інфекцією (лабіальний герпес та/або афтозний стоматит, генітальний, оперізувальний герпес та інфекційний мононуклеоз, окремо чи в комбінації) вміст лімфоцитів при III і IV клінічній стадії імунodefіциту був нижчим, ніж при герпетичній моноінфекції. Таким же було зниження рівня CD4 при II-IV стадії ВІЛ-інфекції у комбінації з герпетичною інфекцією і відносно збільшення кількості Т-супресорів порівняно з герпетичною

моноінфекцією. За наявності вірусу герпесу в організмі ВІЛ-інфікованих дещо менше знижувався імунорегуляторний показник, що свідчить про певний конкуруючий вплив вірусу герпесу на регуляторні субпопуляції.

2. У хворих на ВІЛ- і герпетичну коінфекцію співвідношення сироваткових концентрацій ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12 та ІЛ-17 зазнавало максимального дисбалансу. Причому значно зростав вміст не тільки прозапальних (ІЛ-8, ІЛ-17), але й протизапального цитокіну ІЛ-10. Водночас значно знижувався рівень прозапального ІЛ-12 у хворих з тяжким ступенем імуносупресії. Паралельно суттєво зростав сироватковий рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 на всіх стадіях комбінованої ВІЛ- та герпесвірусної інфекції, незалежно від клінічної стадії недуги.

3. При поєднанні ВІЛ- і герпетичної інфекції виявили сильну зворотну кореляцію між рівнем ІЛ-8 і кількістю CD4-лімфоцитів, сильну зворотну кореляцію між значенням ІЛ-10 і кількістю CD4-лімфоцитів, зворотну кореляцію середньої сили між вмістом ІЛ-17 і кількістю CD4-лімфоцитів, а також слабку пряму – між значеннями ІЛ-12 та кількістю CD4-лімфоцитів.

4. У хворих з таким поєднанням вірусних інфекцій ще й суттєво зростав рівень циркулюючих імунних комплексів при практично незмінних титрах імуноглобулінів А, М і G.

Література

1. Магнітнорезонансна та комп'ютерна томографія головного мозку при герпесвірусних енцефалітах / В.В. Кононенко, О.П. Робак, В.О. Рогожин, О.Я. Главацький // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 3. – С. 9-15.
2. Короленко В.В. Питання діагностики та лікування генітального герпесу на сучасному етапі / В.В. Короленко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2010. – № 1. – С. 85-91.
3. Лабораторна діагностика герпесвірусної інфекції людини / [Л.О. Панченко, І.І. Торяник, Н.Г. Попова та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 3. – С. 62-66.
4. Лікування герпесвірусних інфекцій в сучасних умовах / О.Г. Андреева, А.О. Руденко, Т.Г. Берестова, Н.С. Руденко // Профілактична медицина. – 2011. – № 3. – С. 68-72.
5. Barton S.E. Herpes management and prophylaxis / S.E. Barton // *Dermatol. Clin.* – 2008. – Vol. 16. – P. 799-803.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320 с.
7. Хаитов Р.М. Экологическая иммунология / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов. – М : Изд-во ВНИРО, 2005. – 219 с.
8. Исаков В.А. Противовирусная терапия герпеса у больных с иммунодефицитами / В.А. Исаков, М.М. Сафронова, Ю.В. Аспель // *Terra Medica.* – 2009. – № 2. – С. 12-14.

IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH HSV INFECTION ON THE BACKGROUND OF HIV/AIDS

V.D. Moskaliuk, M.O. Sokolenko, V.D. Sorokhan

SUMMARY. An examination of 37 patients with HIV infection in combination with herpetic infection (herpes labial and / or thrush, genital, herpes zoster and infectious mononucleosis alone or in combination) showed that in the case of this combination lymphocyte content in III and IV clinical stage was immunodeficiency significantly lower than the herpetic monoinfection. Similarly significant was the reduction in CD4 II-IV stage

of HIV infection in combination with herpetic infection and relative increase in the number of T-suppressor compared with herpetic monoinfection. In the presence of herpes virus in the body of HIV-infected to a lesser extent, reduced immunoregulatory index, which indicates the influence of a competing herpes virus regulatory subpopulation.

In patients with HIV and herpes co-infection ratio of serum concentrations of IL-8, IL-10, IL-12 and IL-17 undergoes maximum imbalance. And significantly increases content is not only pro-inflammatory (IL-8, IL-17), but also anti-inflammatory cytokine IL-10. At the same time significantly reduced levels of proinflammatory IL-12 in patients with severe immunosuppression. In parallel, significantly increasing serum anti-inflammatory cytokine IL-10 at all stages of combined HIV and herpes infection, regardless of clinical stage disease.

When combined HIV and herpes infections found a strong inverse correlation between IL-8 and the number of CD4-lymphocytes ($r=-0,72$, $p<0.05$), a strong inverse correlation ($r=-0,79$, $p<0,05$) between the value of IL-10 and the number of CD4-lymphocytes inverse correlation of medium strength ($r=-0,35$, $p<0,05$) between the content of IL-17 and the number of CD4-lymphocytes, and weak direct ($r=0,08$, $p<0,05$) - between the values of IL-12 and the number of CD4-lymphocytes.

In patients with the combination of viral infections also significantly increases the level of circulating immune complexes with almost constant titre immunoglobulin A, M and G.

Key words: HIV, herpes infection, cellular and humoral immunity, cytokine status.

Отримано 20.03.2015 р.

Д.Г. Живиця

АНАЛІЗ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ І ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ ЕПІДЕМІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В ЗАПОРІЗЬКІЙ ОБЛАСТІ ДО 2018 РОКУ

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні є однією з найтяжчих серед країн Східної Європи. В рамках стратегії децентралізації медичної допомоги в Україні в цілому, в тому числі щодо хворих на ВІЛ-інфекцію, та оптимізації матеріальних і кадрових ресурсів вкрай важливе значення має прогноз розвитку інфекційного процесу ВІЛ/СНІД на окремих територіях країни. Метою нашого дослідження була розробка прогнозу розвитку епідемії ВІЛ-інфекції у Запорізькій області до 2018 р. Згідно з розрахованим прогнозом, у 2018 р. захворюваність може зрости до показника 42,9 на 100 тисяч населення, кількість нових випадків ВІЛ-інфекції може досягти 729 осіб на рік, а приріст кількості вперше виявлених хворих складе у середньому 21 пацієнт щорічно. За даними прогнозу, щорічне збільшення кількості ВІЛ-інфікованих пацієнтів на обліку в Запорізькій області складе 235 пацієнтів і у 2018 р. чисельність пацієнтів, які перебувають на обліку, досягне 4738.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, СНІД, захворюваність, смертність, прогноз, епідемія.

Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні є однією з найтяжчих серед країн Східної Європи. Сучасний стан розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в країні характеризується поширенням ВІЛ серед різних контингентів населення, в першу чергу серед осіб, які належать до груп з високим ризиком інфікування; нерівномірним поширенням ВІЛ-інфекції за різними територіями України; зміною домінуючих шляхів передачі ВІЛ; переважним ураженням осіб працездатного віку [1, 2].

У Запорізькій області показник поширеності ВІЛ-інфекції на 01.01.2014 р. становив 200,2 на 100 тис. населення (9-е місце серед областей України). У 2013 р. в області було виявлено 605 нових випадків ВІЛ-інфекції, а на кінець року загальна кількість ВІЛ-інфікованих, що перебували на обліку, становила 3565 осіб. У 2011 р. в області було зареєстровано найвищий показник темпу росту СНІДу (67 %), який перевищував попередній майже в два рази. Аналогічна динаміка мала загальноукраїнські показники (темп приросту за рік – 57 %) [3]. Протягом

всієї епідемії ВІЛ-інфекції, як і в останні роки, серед пацієнтів з парентеральним шляхом передачі 98 % становлять споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН). Відповідно до зменшення зареєстрованих в області таких осіб їх відсоток серед загальної кількості ВІЛ-інфікованих громадян України за останні 5 років також знизився в 1,5 разу (з 35,7 до 20,7 %) [3-5]. Активізація статевого шляху вказує на перехід епідемічного процесу із середовища СІН у благополучні прошарки населення та прогнозує погіршення епідситуації щодо ВІЛ-інфекції/СНІДу в найближчі роки. На сучасному етапі ВІЛ-інфекція поширюється і в середовищі споживачів ін'єкційних наркотиків, і серед статевих партнерів СІН, тобто спостерігається сумісний вплив на епідпроцес парентерального та статевих шляхів інфікування [3, 4]. Статевий шлях визначає повільне, але більш масове поширення ВІЛ-інфекції, тому, навіть за відсутності спалахів серед СІН, епідемія продовжує зростати без ознак стабілізації. На даний час більшість нових випадків інфікування ВІЛ відбувається статевим шляхом. Це також пов'язане із соціальними проблемами й з розширенням комерції сексуальних послуг на фоні підвищення рівня безробіття, особливо в сільській місцевості [3, 6, 7].

Для ефективної протидії поширенню ВІЛ-інфекції важливо впровадження науково обґрунтованих заходів, спрямованих на забезпечення об'єктивного відображення епідемічної ситуації з розширенням кількості обстежень осіб з груп високого ризику інфікування; підвищення рівня охоплення адекватною медичною допомогою, соціальною та психологічною підтримкою. В рамках стратегії децентралізації медичної допомоги в Україні в цілому, в тому числі хворим на ВІЛ-інфекцію, та оптимізації матеріальних і кадрових ресурсів вкрай важливе значення має прогноз розвитку інфекційного процесу ВІЛ/СНІД на окремих територіях країни [4].

Метою нашого дослідження була розробка прогнозу розвитку епідемії ВІЛ-інфекції у Запорізькій області до 2018 року, зокрема прогнозу захворюваності на ВІЛ-інфекцію і загальної кількості хворих, що перебувають на обліку з ВІЛ-інфекцією.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали і методи

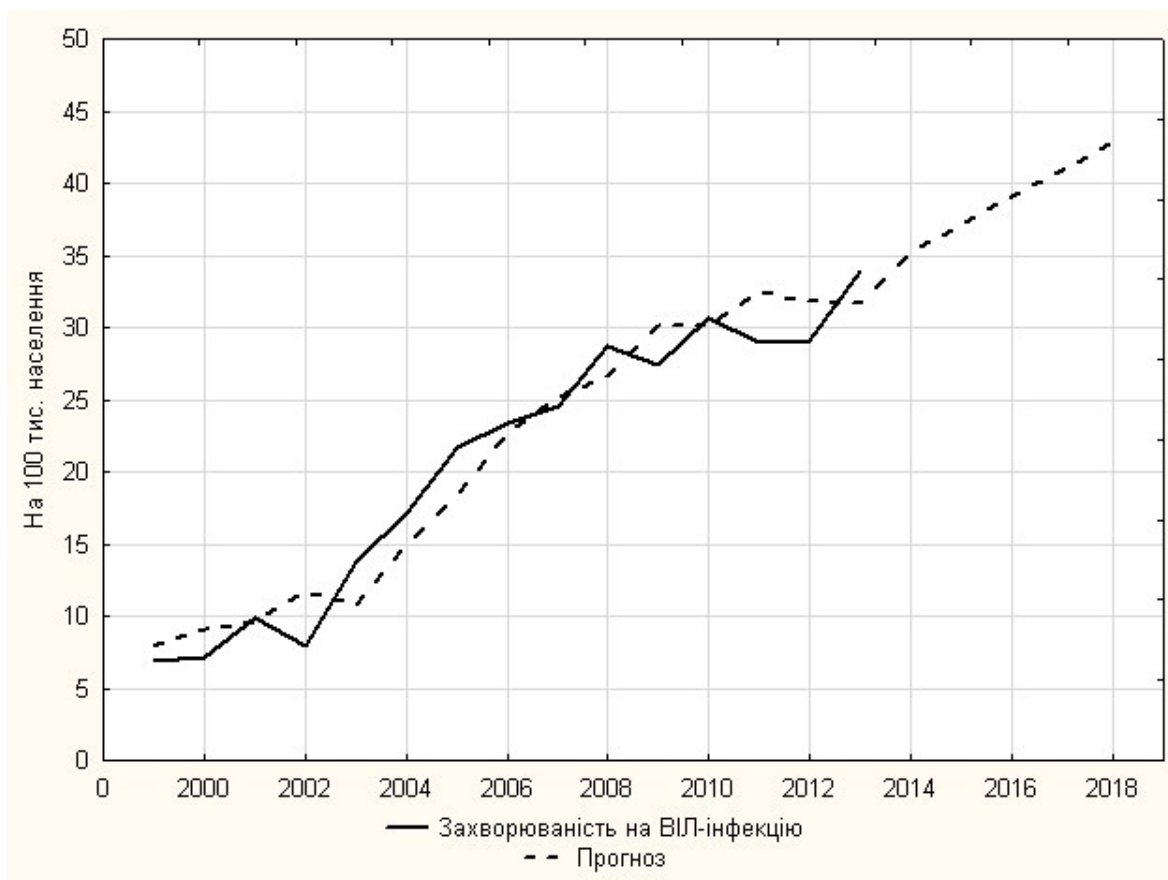
На першому етапі проведений аналіз розвитку епідемії ВІЛ-інфекції у Запорізькій області за період 1999-2013 рр. Для цього використовувалися дані річного «Звіту про осіб зі станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)», Запорізького обласного центру профілактики і боротьби зі СНІДом. На основі статистичних даних попередніх років розроблений прогноз динаміки статистичних показників на наступні роки.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.1

(StatSoft, США). Для побудовання прогнозних моделей використовувався метод експоненційного згладжування за двохопараметричним методом Холта (з лінійним трендом, з відсутністю сезонності). В процесі побудови моделі використовувалася автоматична оцінка її якості за сумою квадратів похибок і середньою абсолютною похибкою (відбиралася модель з найменшими показниками).

Результати дослідження та їх обговорення

На мал. 1 представлено прогноз захворюваності на ВІЛ-інфекцію у Запорізькій області до 2018 р.



Мал. 1. Прогноз захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Запорізькій області до 2018 р.

Аналіз реальних показників захворюваності на ВІЛ-інфекцію у Запорізькій області у 1999-2008 рр. свідчить про постійний ріст захворюваності, з коливаннями в окремі роки від 21 до 27 %. Так, з 1999 по 2008 рр. показник зростає кожні п'ять років у 2 рази. З 2009 р. в області відзначається відносна стабілізація показників захворюваності на ВІЛ-інфекцію (у межах 29,0 на 100 тис. населення) з коливаннями в окремі роки як убик зниження (27,5) так і убик підвищення (30,6).

Згідно розрахованого прогнозу, щорічний приріст показників захворюваності на ВІЛ-інфекцію у середньому може скласти 1,75 на 100 тис. населення. У 2018 р. захворюваність може зрости до показника 42,9 на 100 тис. населення. Невисокий рівень абсолютної відносної похибки (12,8 %) свідчить про достатньо високу інформативність побудованої моделі.

Якщо врахувати стабілізацію показника захворюваності на ВІЛ-інфекцію в останні 5 років як у Запорізькій

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

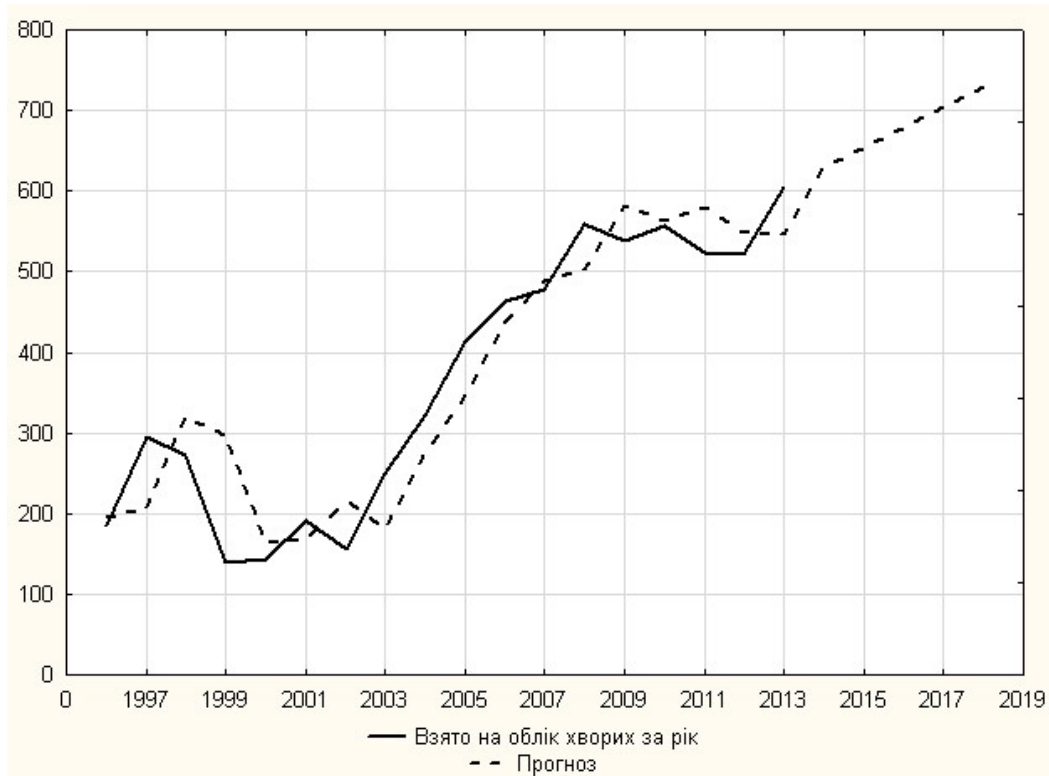
області, так і в Україні загалом, а також значне зниження темпів приросту зазначених показників у Запорізькій області за цей період (з 11,2 до 0,4), показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію можуть бути дещо нижче розрахованих.

На мал. 2 представлено прогноз кількості хворих з ВІЛ-інфекцією, які будуть виявлені і взяті на облік протягом року у Запорізькій області.

Аналіз числа виявлених і взятих на облік ВІЛ-інфікованих у Запорізькій області свідчить, що динаміка цих показників має хвилеподібний характер, з коливаннями кожні 3-5 років. Так, в 1996-1998 рр. щорічний приріст виявлених хворих склав у середньому 99 пацієнтів. У наступні 4 роки (1999-2002) чисельність

пацієнтів, що були взяті на облік, зменшилася на 50 % (до 140-156 осіб на рік). З 2003 р. чисельність виявлених ВІЛ-інфікованих щорічно зростала, і за наступні 6 років (2003-2008) подвоїлася, при щорічному приросту показників від 50 до 90 осіб. З 2009 р. чисельність узятих на облік пацієнтів стабілізувалася на рівні середнього щорічного показника 535 осіб, відповідно стабілізації показників захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Запорізькій області.

Згідно з представленим прогнозом, приріст кількості вперше виявлених хворих складе у середньому 21 пацієнт щорічно. До 2018 р. число нових випадків ВІЛ-інфекції може досягти 729 осіб за рік.



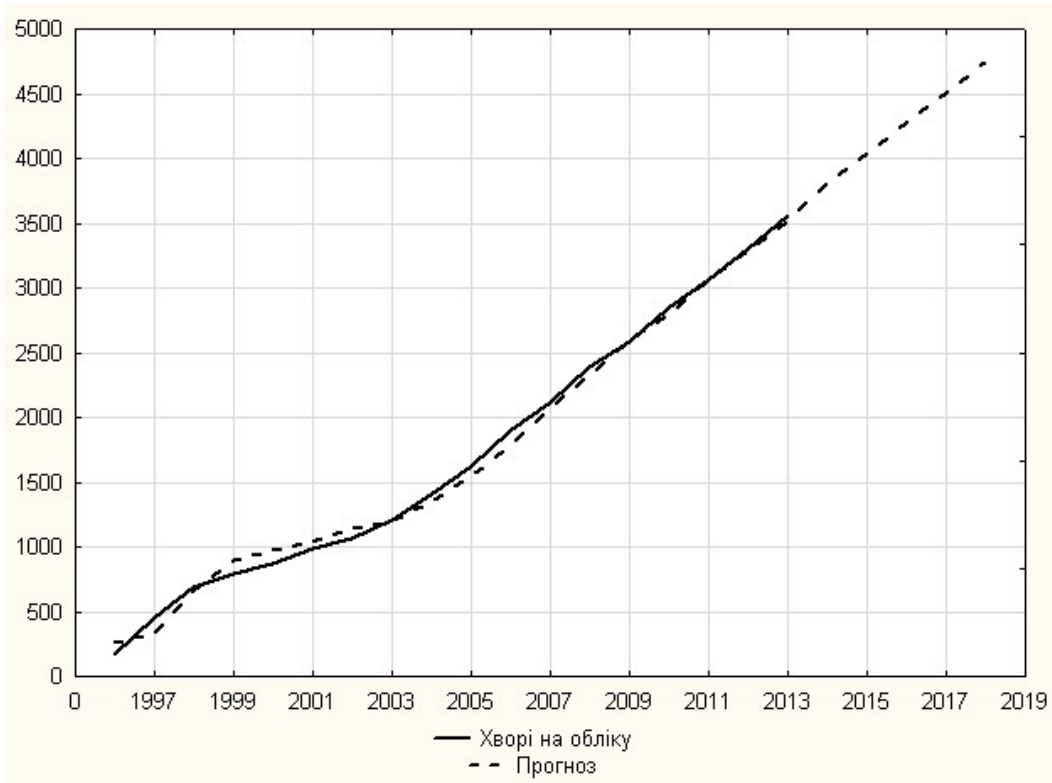
Мал. 2. Прогноз числа хворих з ВІЛ-інфекцією, які будуть виявлені й взяті на облік протягом року в Запорізькій області до 2018 р.

На мал. 3 представлено прогноз кількості хворих з ВІЛ-інфекцією, що перебуватимуть на обліку у Запорізькій області до 2018 р.

Аналіз щорічної кількості ВІЛ-інфікованих, які перебувають на обліку в Запорізькій області, вказує на постійне зростання цього показника. Щорічний приріст пацієнтів на обліку в 1997-1998 рр. дорівнював числу виявлених ВІЛ-інфікованих (295-232 осіб за рік). У наступні роки темпи приросту знизилися і становили

до 11-14 % за рік. До 2004 р. число пацієнтів, що перебувають на обліку, зросло у три рази. З 2005 р. щорічний приріст ВІЛ-інфікованих на обліку збільшився у середньому до 237 пацієнтів щорічно. За 8 років (2005-2013) загальне число пацієнтів зросло в 2 рази, при цьому темпи щорічного приросту знизилися з 17,0 до 7,7 %.

Згідно з представленим прогнозом, щорічне збільшення кількості ВІЛ-інфікованих пацієнтів на обліку в



Мал. 3. Прогноз кількості хворих з ВІЛ-інфекцією на обліку в Запорізькій області до 2018 р.

Запорізькій області складе у середньому 235 пацієнтів. У 2018 р. чисельність пацієнтів, які перебувають на обліку, досягне 4738 (тобто зросте в 1,5 разу). Розрахована абсолютна відносна похибка моделі нижче 10 % свідчить про високу інформативність представленого прогнозу.

Наш прогноз може бути використаний при подальшому розрахунку потреби у кількості медичного персоналу, необхідної кількості лабораторного обладнання і тест-систем, а також потреби у антиретровірусних препаратах й інших лікарських засобів для лікування і профілактики опортуністичних інфекцій.

Висновки

1. Згідно з розрахованим прогнозом до 2018 р., щорічний приріст показників захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Запорізькій області у середньому може скласти 1,75 на 100 тисяч населення. У 2018 р. захворюваність може зрости до показника 42,9 на 100 тисяч населення.

2. Прогноз числа нових випадків ВІЛ-інфекції у Запорізькій області свідчить, що їх кількість до 2018 р. може досягти 729 осіб на рік, а приріст кількості вперше виявлених хворих складе у середньому 21 пацієнт щорічно.

3. За даними прогнозу, щорічне збільшення кількості ВІЛ-інфікованих пацієнтів на обліку в Запорізькій області

складе у середньому 235 пацієнтів і у 2018 р. чисельність пацієнтів, які перебувають на обліку, досягне 4738 (тобто зросте в 1,5 разу).

Література

1. WHO and UNAIDS. Surveillance of the HIV/AIDS epidemic 2013 comprehensive package. – Geneva: World Health Organization, 2013. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://who.int/hiv/pub/surveillance/2013package/en/>.
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. – Київ, 2014 – № 41. – 95 с.
4. Марієвський В.Ф. Визначення перспективних напрямків протидії ВІЛ-інфекції у сучасній епідемічній ситуації / В.Ф. Марієвський, С.І. Доан // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 4. – С. 17-22.
5. Юрко К.В. Клініко-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції в Харківській області / К.В. Юрко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 3. – С. 105-110.
6. Миронюк І.С. Стан розвитку епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу в Закарпатській області / І.С. Миронюк, В.В. Брич, Н.А. Гудюк // Дерматологія та венерологія. – 2012. – № 2. – С. 108-115.
7. Москалюк В.Д. Аналіз особливостей перебігу ВІЛ-інфекції/СНІДу в Чернівецькій області / В.Д. Москалюк, Х.І. Возна // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 196-199.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

THE ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS AND FORECAST OF HIV EPIDEMIC IN THE ZAPORIZHZHYA REGION TO 2018 YEAR

D.H. Zhyvytsia

SUMMARY. The HIV epidemic in Ukraine is one of the most difficult among the countries of Eastern Europe. The strategy of decentralization medical care in Ukraine as a whole, including in relation to patients with HIV and optimization of material and human resources is important to forecast the development of infection with HIV/AIDS in some areas of the country. The aim of our study was to develop a forecast of the HIV epidemic

in the Zaporizhzhya region to 2018 year. According to the calculated forecast to 2018, the annual increase incidence of HIV infection to 42.9 per 100 thousand population, forecast of the number of new HIV infections shows that their number may reach 729 patients a year, and the increase in the number of new cases will be, on average, 21 patients per year. According to the forecast of the annual increase in the number of HIV patients registered in the Zaporizhzhya region will, on average, 235 patients, and in 2018 the number of patients who are registered, reaches 4738.

Key words: HIV-infection, AIDS, morbidity, mortality, prognosis, epidemic.

Отримано 12.03.2015 р.

© Подаваленко А.П., Петренко Т.Є., Клещар Л.О., Подаваленко О.В., 2015
УДК 616.915+616.916.1+616.316.5-002.1]-036.22:004.942

А.П. Подаваленко, Т.Є. Петренко, Л.О. Клещар, О.В. Подаваленко

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМП'ЮТЕРНОЇ ПРОГРАМИ ПРОГНОЗУВАННЯ РІВНЯ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА КІР, КРАСНУХУ ТА ЕПІДЕМІЧНИЙ ПАРОТИТ

Харківська медична академія післядипломної освіти, ДУ «Харківський міський лабораторний центр Держсанепідслужби України», Харківська державна академія фізичної культури

Комп'ютерна програма з використанням методу експонентного згладжування (математична модель Брауна) розроблена та успішно впроваджена в роботу санітарно-епідеміологічного закладу м. Харкова. Встановлено хорошу її чутливість (86,4 %) і специфічність (70,8 %). Застосування програми прогнозування рівня інфекційної захворюваності сприяло удосконаленню епідеміологічного нагляду за кором, краснухою та епідемічним паротитом, що підтверджено зниженням захворюваності на ці інфекції. Прогнозується ускладнення епідемічної ситуації через низький рівень охоплення щепленнями та активізацію міграційних процесів.

Ключові слова: захворюваність, кір, краснуха, епідемічний паротит, прогнозування.

Одним з головних завдань теоретичної епідеміології є розробка для закладів охорони здоров'я адекватних шляхів, способів і заходів щодо управління епідемічним

процесом [1]. Важливу роль у виконанні цих завдань відіграє раціональне планування профілактичних і проти-епідемічних заходів, яке базується на прогнозуванні рівня інфекційної захворюваності [2]. Нині існує декілька методів науково обґрунтованого якісного та кількісного прогнозування інфекційної захворюваності, проте більшість з них не використовуються в епідеміологічній практиці через складність математичного розрахунку та високу похибку [3]. Широке застосування інформаційних технологій в різних галузях і недоліки існуючих програм прогнозування інфекційної захворюваності спонукало до пошуку нового методу прогнозування розвитку епідемічного процесу з використанням комп'ютерної техніки. Серед різних методів прогнозування, що описують закономірності епідемічного процесу з урахуванням певних умов його розвитку, метод експонентного згладжування (математична модель Брауна) виявився найбільш достовірним щодо верифікації прогнозу [4]. Зазначений метод був використаний для розробки комп'ютерної програми

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

прогнозування рівня інфекційної захворюваності співробітниками кафедри загальної гігієни та епідеміології Харківської медичної академії післядипломної освіти та ДУ «Харківський міський лабораторний центр Держсанепідслужби України». За допомогою цієї програми в Харкові з 2003 р. проводиться прогнозування рівня інфекційної захворюваності 16 нозологічних форм, в тому числі захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит.

Мета роботи – оцінити ефективність комп'ютерної програми прогнозування рівня захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит у Харкові.

Матеріали і методи

Для виконання зазначеної мети вивчали захворюваність на кір, краснуху та епідемічний паротит за офіційними звітами 2002-2014 рр. у м. Харків та на територіях порівняння (Харківська область і загалом Україна).

У м. Харків були проаналізовані результати прогнозування рівня захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит за 2003-2014 рр. й розраховано прогноз на 2015 р. за допомогою комп'ютерної програми з використанням моделі Брауна [4].

Для оцінки достовірності прогнозу захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит авторами були використані такі критерії: відхилення між прогнозованою та зареєстрованою захворюваністю від 0,0 до 20,0 % – хороший результат, від 20,0 до 30,0 % – задовільний, від 30,0

до 100 % – незадовільний [3]. Враховуючи запропоновані критерії оцінки достовірності для розрахунку чутливості та специфічності методу прогнозування рівня захворюваності, нами були прийняті такі стандарти: відхилення від 0,0 до 30,0 % вважали як істинно позитивний результат (a); від 20,0 до 30 % – помилково позитивний (b); 30,0-50,0 % – помилково негативний (c); від 30,0 до 100 % – істинно негативний результат (d). Чутливість (1) і специфічність (2) методу розраховували за такими формулами:

$$a/(a+c) \cdot 100 \% (1),$$

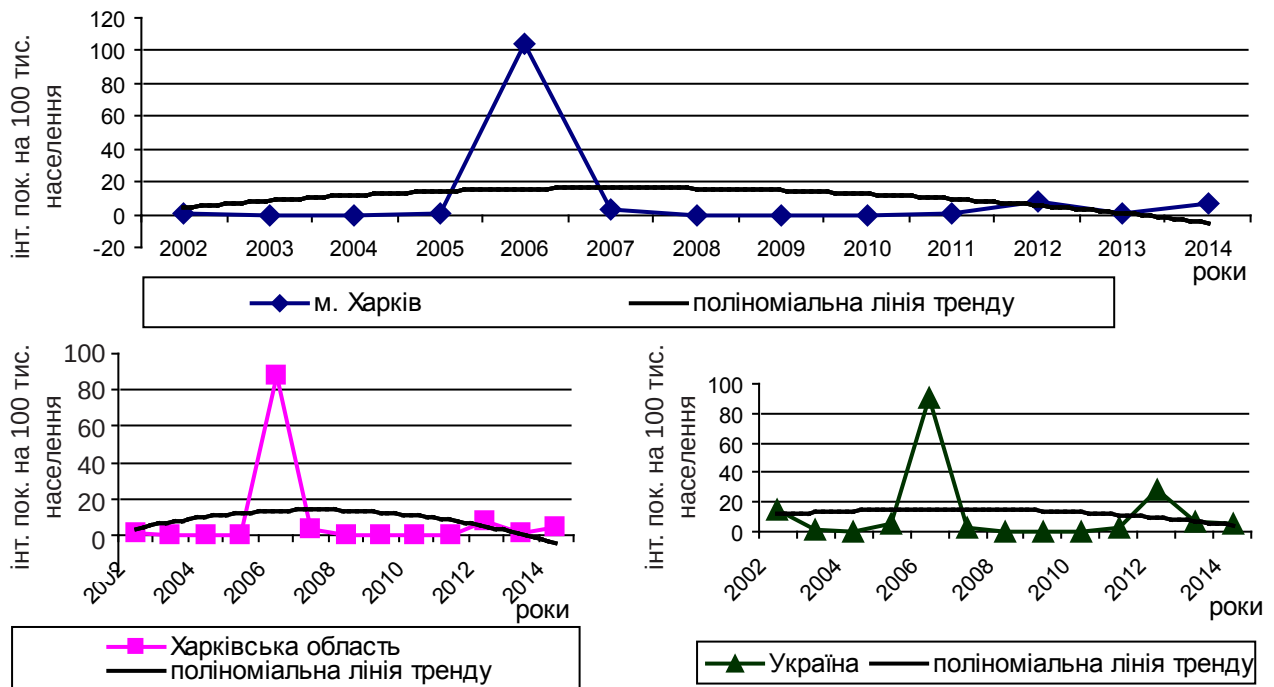
$$d/(b+d) \cdot 100 \% (2) [5].$$

Для обчислення прогнозного значення використовували показники щомісячної захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит в інтенсивних показниках на 100 тис. населення за останні 13 років.

Результати досліджень та їх обговорення

Враховуючи періодичні підйоми та спади захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит у м. Харків, Харківській області та загалом в Україні, тенденцію багаторічної динаміки захворюваності на ці інфекції (2002-2014 рр.) вивчали за побудованими поліноміальними лініями тренду.

Так, інтенсивність епідемічного процесу захворюваності на кір у м. Харків і на територіях порівняння мала тенденцію до зниження, причому більш виражену у м. Харків та Харківській області, ніж загалом в Україні (мал. 1).

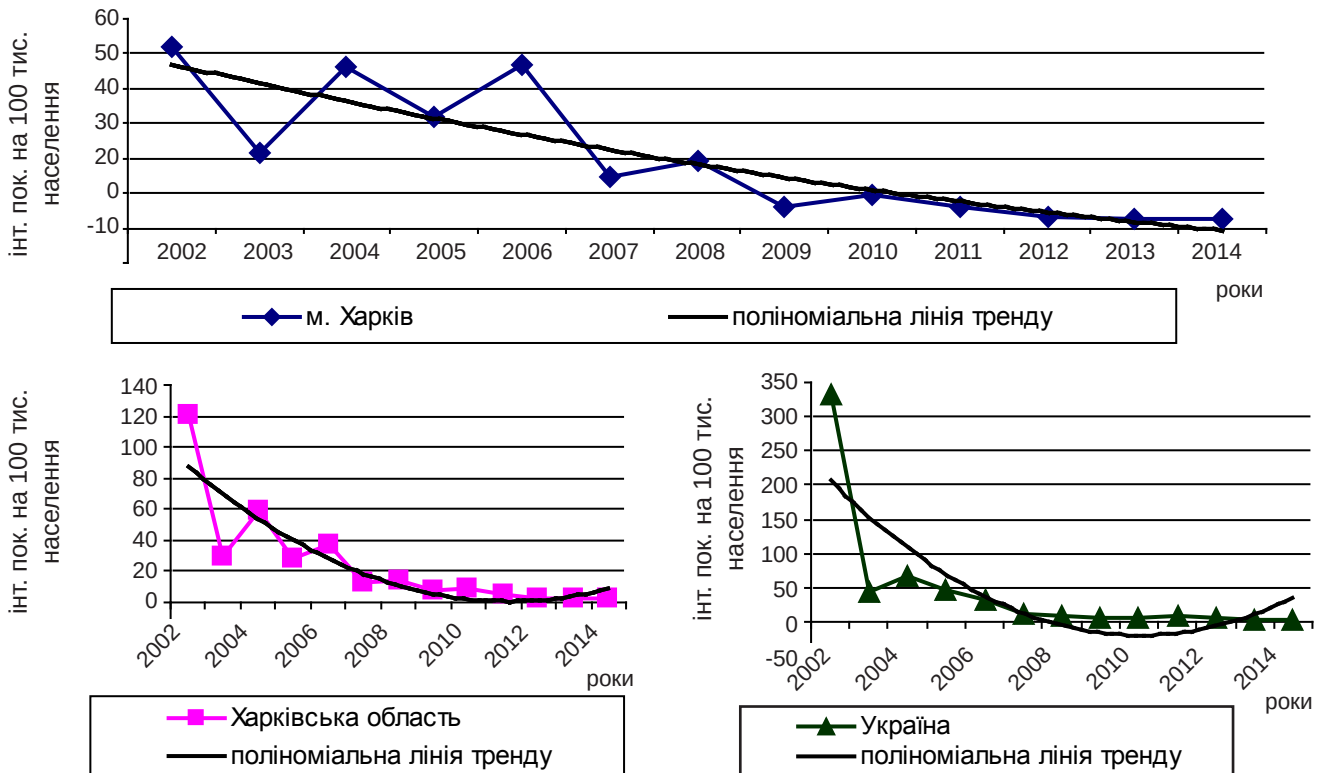


Мал. 1. Динаміка захворюваності на кір у м. Харків, Харківській області та загалом в Україні за 2002-2014 рр.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інтенсивність епідемічного процесу захворюваності на краснуху у м. Харків мала тенденцію до зниження, а на територіях порівняння до зростання (мал. 2). Рівномірна зміна інтенсивності епідемічного процесу краснухи за 2002-2014 рр. у м. Харків підтверджується розрахованою прямолінійною лінією тенденції і свідчить про

ефективність профілактичних заходів. Втім у Харківській області та загалом в Україні нерівномірна зміна інтенсивності епідемічного процесу краснухи підтверджується криволінійною лінією тенденції захворюваності на цю інфекцію і свідчить про поступове зниження ефективності профілактичних заходів.



Мал. 2. Динаміка захворюваності на краснуху у м. Харків, Харківській області та загалом в Україні за 2002-2014 рр.

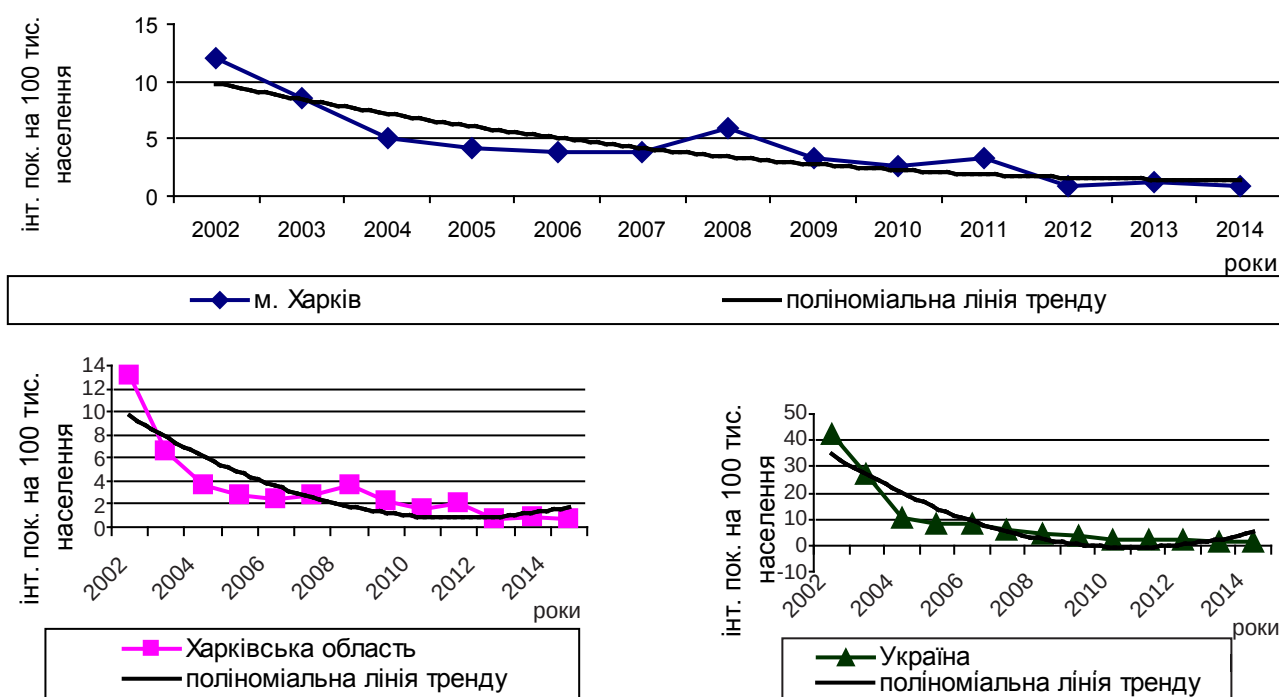
Інтенсивність епідемічного процесу захворюваності на епідемічний паротит у м. Харків має тенденцію до стабілізації, а на територіях порівняння до зростання (мал. 3). Причиною незбігу тенденції у багаторічній динаміці захворюваності на епідемічний паротит у м. Харків з аналогічними даними у Харківській області та загалом в Україні може бути знову ж таки зниження ефективності профілактичних заходів, які базуються на прогнозуванні рівня захворюваності.

Отже, у Харкові спостерігалася тенденція до зниження захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит, а у Харківській області та загалом в Україні – тенденція до зниження захворюваності на кір та тенденція до зростання захворюваності на краснуху і епідемічний паротит. Це може свідчити про більш ефективні профілактичні заходи (щепленість, санітарно-просвітня робота, підвищення рівня знань лікарів щодо діагностики та проведення протиепіде-

мічних заходів) у м. Харкові, які були своєчасно проведені завдяки прогнозуванню рівня захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит за допомогою комп'ютерної програми.

Зважаючи на вищезазначене були проаналізовані результати прогнозування рівня захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит у м. Харків за 2003-2014 рр. Достовірність прогнозування кору через різкі підйоми та спади захворюваності, ймовірні недоліки в системі епідеміологічного нагляду була переважно незадовільною (понад 30,0 % відхилення), в той же час достовірність прогнозування захворюваності на епідемічний паротит і краснуху була у більшості випадків хорошою (до 20,0 % відхилення). Загалом розраховані чутливість і специфічність методу прогнозування рівня захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит виявилися достатньою хорошими і становили відповідно 86,4 та 70,8 %.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 3. Динаміка захворюваності на епідемічний паротит у м. Харків, Харківській області та загалом в Україні за 2002-2014 рр.

Таблиця 1

Аналіз результатів прогнозування рівня захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит за 2003-2014 рр. у м. Харків

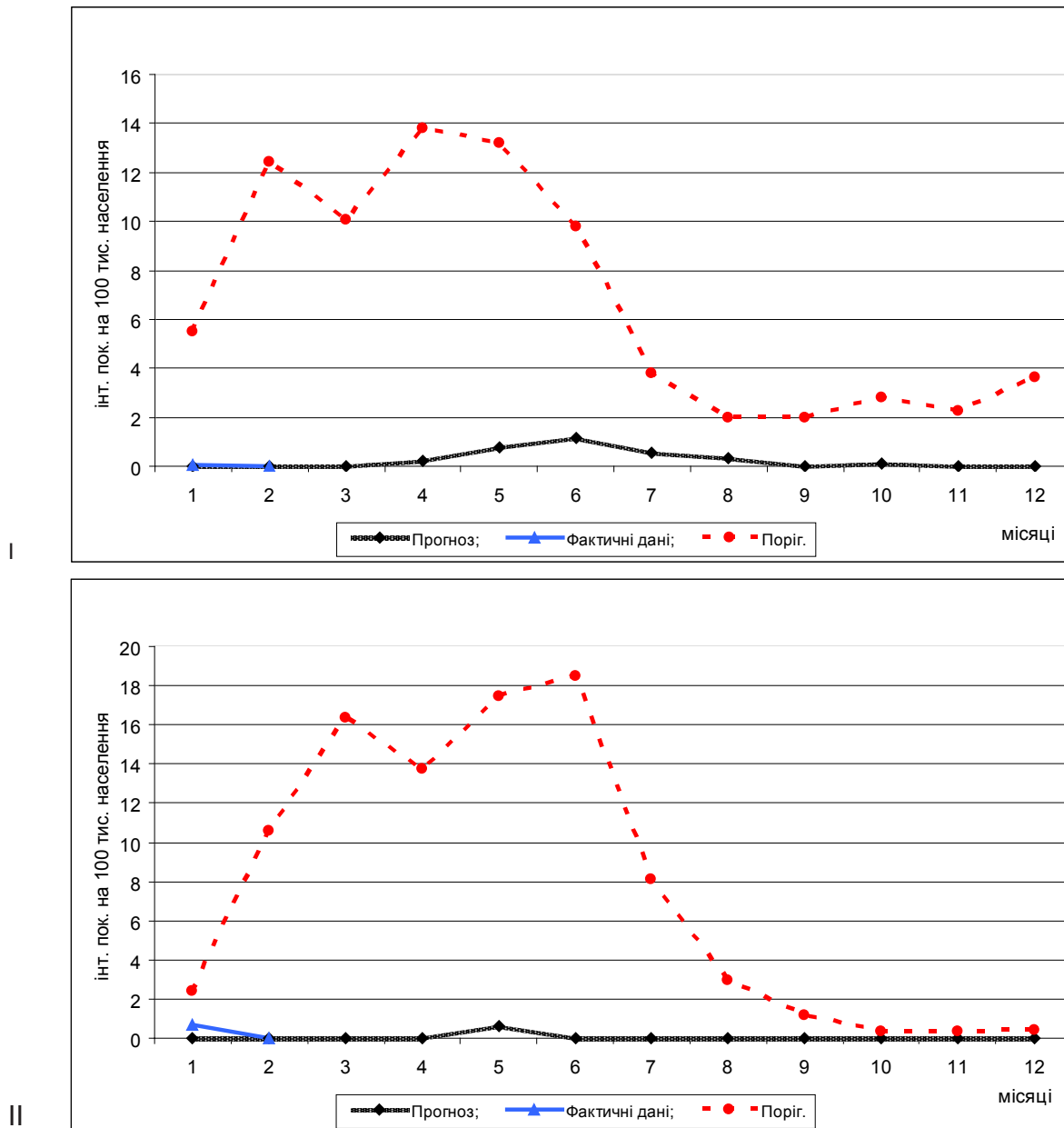
Рік	Кір			Краснуха			Епідемічний паротит		
	захворюваність (на 100 тис. нас.)	прогноз (на 100 тис. нас.)	достовірність (%)	Захворюваність (на 100 тис. нас.)	прогноз (на 100 тис. нас.)	достовірність (%)	захворюваність (на 100 тис. нас.)	прогноз (на 100 тис. нас.)	достовірність (%)
2002	1,0			51,9			12,1		
2003	0,1	1,0	18,2	21,4	51,9	58,4	8,6	12,0	83,5
2004	0,0	0,4	0,0	46,5	33,6	83,9	5,0	9,9	67,2
2005	0,3	0,2	80,1	31,8	41,4	86,9	4,1	7,0	73,9
2006	104,0	0,3	0,6	46,8	35,6	86,4	3,9	5,3	84,8
2007	3,6	62,5	10,9	14,5	42,3	51,0	3,9	4,5	92,9
2008	0,1	27,2	0,7	19,1	25,5	85,6	5,9	4,2	83,2
2009	0,0	10,9	0,0	6,3	21,7	45,0	3,4	5,2	79,1
2010	0,0	4,4	0,0	9,7	12,5	87,4	2,7	4,1	79,5
2011	0,2	1,7	21,1	6,2	10,8	73,0	3,3	3,2	98,5
2012	8,3	0,8	17,6	3,0	8,1	54,1	0,8	3,3	39,1
2013	1,1	5,3	34,4	2,8	5,0	71,8	1,2	1,8	80,1
2014	6,5	2,8	60,2	2,4	3,7	78,7	0,8	1,4	72,8
2015		0,6			3,1			1,6	
Чутливість (%)	86,4								
Специфічність (%)	70,8								

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

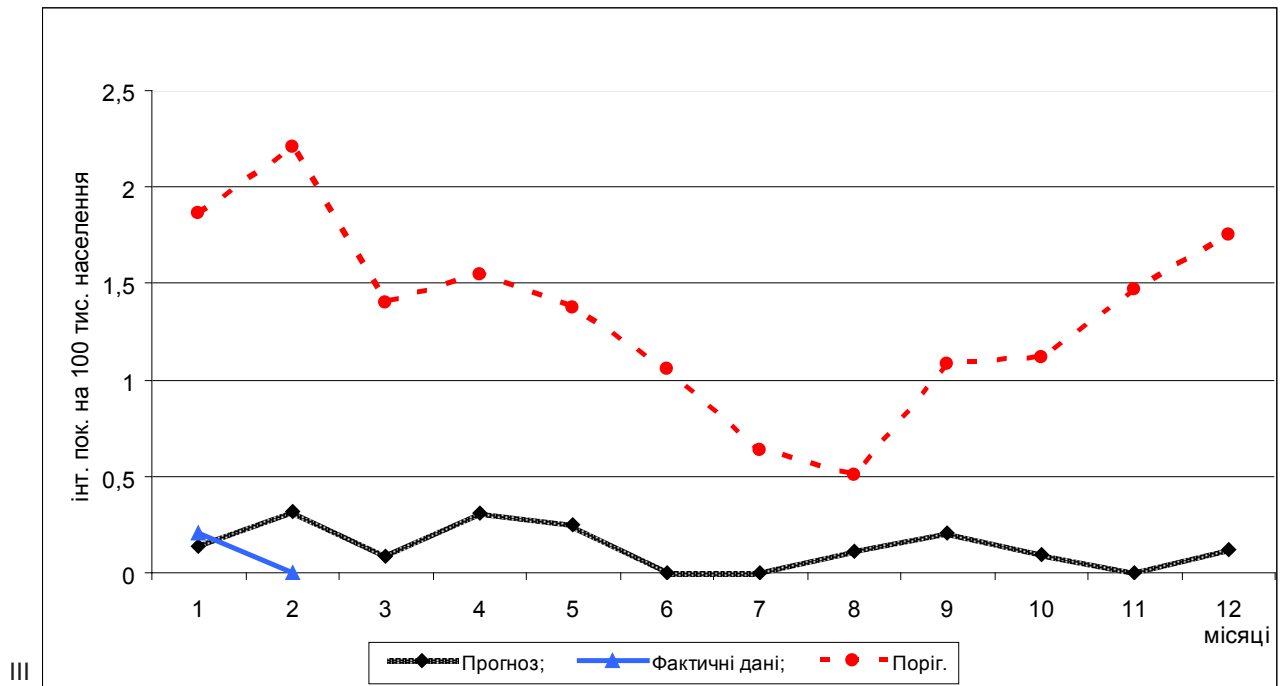
Втім, епідемічна ситуація як у м. Харків, так і на територіях порівняння може значно погіршитися через зниження рівня охоплення щепленнями за 2008-2014 рр. в середньому до 66,9-77,8 % при достатньому для запобігання ускладненням епідемічної ситуації – 95,0 % та вище. Крім цього, в сучасних умовах через негативні події (зокрема активізація міграційних процесів), що відбуваються в країні, та реорганізацію санітарно-епідеміологічної служби, у м. Харків, який є високоурбанізованим (80,3 %) адміністративно-

промисловим центром, епідемічна ситуація з кору, краснухи та епідемічного паротиту може значно погіршитися.

Так, у 2015 р. прогнозується зростання захворюваності на краснуху – з 2,4 до 3,1 на 100 тис. населення та епідемічний паротит – з 0,8 до 1,6 на 100 тис. населення. Зниження рівня захворюваності на кір з 6,5 до 0,6 на 100 тис. населення малоймовірне, але можливе у випадку підвищення щепленості населення проти цієї інфекції згідно з чинним календарем щеплень (мал. 4).



Мал. 4. Прогнозовані та порогові значення захворюваності на краснуху (І), кір (ІІ) та епідемічний паротит (ІІІ) у м. Харків на 2015 р.



Мал. 4. Прогнозовані та порогові значення захворюваності на краснуху (I), кір (II) та епідемічний паротит (III) у м. Харків на 2015 р. (продовження).

Таким чином, розроблена комп'ютерна програма для прогнозування рівня захворюваності на інфекційні хвороби дозволяє приймати своєчасно управлінське рішення щодо запобігання підйомам захворюваності та раціонально заздалегідь планувати профілактичні та протиепідемічні заходи.

Висновки

1. За допомогою сучасних інформаційних технологій розроблено модифікований метод (модель Брауна) прогнозування рівня інфекційної захворюваності, який дозволив оцінити параметри тренду тенденцій епідемічного процесу кору, краснухи та епідемічного паротиту. Чутливість цього методу становила 86,4 %, а специфічність — 70,8 %.

2. Планування та проведення профілактичних заходів, спрямованих на зниження захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит у м. Харків, виявилися більш ефективними, ніж в Харківській області та загалом в Україні, що пов'язано з впровадженням у місті програми прогнозування рівня інфекційної захворюваності.

3. У великому адміністративно-промисловому місті відмічається тенденція до зниження захворюваності на кір, краснуху та епідемічний паротит, але низький рівень охоплення щепленнями, відсутні міграційні процеси та

високий ступінь урбанізації можуть сприяти погіршенню епідемічної ситуації. Це підтверджується розрахованим прогнозом рівня захворюваності на краснуху та епідемічний паротит, який показує зростання показників захворюваності на краснуху з 2,4 до 3,1 на 100 тис. населення та епідемічний паротит з 0,8 до 1,6 на 100 тис. населення у 2015 р.

Література

1. Покровский В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология: [учебник — 2-ое изд., испр. и доп.] / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 816 с.
2. Лаиков Р.Т. Информатизация санэпидслужбы: пути решения проблемы / Р.Т. Лаиков, С.А. Амиреев // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 1. — С. 41-43.
3. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала / Е.Д. Савилов, В.А. Астафьев, С.Н. Жданов, Е.А. Заруднев. — Новосибирск: Наука-Центр, 2011. — 156 с.
4. Прогнозування рівня захворюваності на інфекційні хвороби: методичні рекомендації 91.12/198.12, затв. МОЗ України від 19.10.2012 р. / А.Ю. Соколов, Т.Є. Петренко, А.П. Подаваленко и др. — Харків: ХМАПО, 2013. — 28 с.
5. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине: Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. — М.: Практическая медицина, 2011. — 480 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ASSESSMENT OF COMPUTER PROGRAM EFFICIENCY IN FORECASTING THE INCIDENCE OF MEASLES, RUBELLA AND MUMPS

A.P. Podavalenko, T.E. Petrenko, L.O. Kleshchar, O.V. Podavalenko

SUMMARY. The computer program using the method of exponential smoothing (Brown's mathematical model) developed and successfully introduced into the work of the sanitary and epidemiological institutions of Kharkiv. It is established its good sensitivity (86.4 %) and specificity

(70.8 %). Using of the program forecasting the level of infectious incidence contributes improvement of epidemiological surveillance of measles, mumps and rubella. These facts were confirmed by decreasing of the incidence of these infections. It is predicted the complication of epidemic situation due to low immunization and activation of migration.

Key words: incidence, measles, rubella, mumps, forecasting.

Отримано 23.03.2015 р.

© Васильєва Н.А., Кравчук Ю.А., 2015
УДК 616.986.7(477.84)

Н.А. Васильєва, Ю.А. Кравчук

ЛЕПТОСПІРОЗ, СПРИЧИНЕНИЙ КОМБІНАЦІЄЮ ЗБУДНИКІВ, У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Тернопільський обласний лабораторний центр ДСЕС України

На підставі аналізу випадків лептоспірозу у мешканців Тернопільської області, при лабораторному обстеженні яких протягом 1984-2014 рр. виявлені комбінації збудників, встановили, що в останні 10 років частота лептоспірозу-мікст суттєво зросла. Поєднання різних сероварів лептоспір як етіологічний чинник лептоспірозу-мікст підтверджується динамікою титрів антитіл до обох збудників за час спостереження. Це може бути однією з особливостей сучасних зоонозів.

Впливу комбінації різних сероварів лептоспір на окремі епідеміологічні (сезонність), клінічні (форма та ступінь тяжкості недуги) особливості, а також гендерний розподіл не виявлено.

Ключові слова: лептоспіроз, захворюваність, комбінація лептоспір, Тернопільська область.

Зооносні інфекції, спільні для людини і тварин, представлені декількома десятками нозологічних форм; частина з них у більшості країн світу є серйозною проблемою охорони здоров'я. За останні роки в Україні досягнуто деяке зниження захворюваності зоонозними інфекціями, але

значущість цих хвороб не зменшується, оскільки багато з них продовжують повсюдно реєструватися у вигляді спорадичних випадків, а іноді – у вигляді спалахів, завдаючи при цьому істотного соціального та економічного збитку. Одним з найбільш важливих і небезпечних зоонозів є лептоспіроз, який розповсюджений в усіх областях України. Економічні втрати для країни, обумовлені цією інфекцією, значні, оскільки вона уражає працездатну частину населення, вимагає тривалого стаціонарного лікування і супроводжується високою летальністю [1-4].

Тернопільська область є ендемічною з цієї недуги з вираженим епізоотичним та епідемічним потенціалом. За останні 30 років рівень захворюваності людей на лептоспіроз у Тернопільській області перевищував середньодержавний показник і коливався в межах 1,05-12,17 на 100 тис. населення (2-149 випадків за рік), найбільший підйом припадав на 1992-2001 рр. [5].

Як відомо, лептоспіроз спричиняють багато варіантів лептоспір, причому не виявляється чіткої залежності клінічної картини захворювання від конкретного збудника. Взагалі є думка про те, що в кожному конкретному випадку хворобу спричиняє лише один збудник, їх

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

поєднання вважають сумнівним. Хоча експериментально встановлено міжгруповий та внутрішньогруповий антагонізм представників окремих серогруп лептоспир, останнім часом почастишали повідомлення про «змішані» захворювання, спричинені лептоспірами різних серогруп або сероваріантів. Так, описано випадок зараження робітника лабораторії після укусу щура, коли з крові хворого виділено змішану культуру лептоспир (*L. Tarassovi* + *Icterohaemorrhagiae*), а при серологічному обстеженні кількох інших хворих виявлено антитіла у високих титрах одночасно до кількох сероварів лептоспир [6]. Дослідники пропонують кілька можливих пояснень цього феномену: групові перехресні реакції імунітету через широке застосування антибіотиків для лікування хворих і вплив цих препаратів на поверхневі антигенні комплекси лептоспир; зважаючи на сувору специфічність імунітету при різних етіологічних формах лептоспірозу, не можна виключити припущення, що ці позитивні реакції пов'язані з попереднім, у тому числі «німим» інфікуванням, особливо серед груп ризику на ендемічних територіях, тим більше, що антитіла у перехворілих зберігаються до 16 років [6, 7].

Мета роботи - проаналізувати випадки лептоспірозу у людей, при лабораторному обстеженні яких виявлені комбінації збудників, з'ясувати їх роль у виникненні цього захворювання.

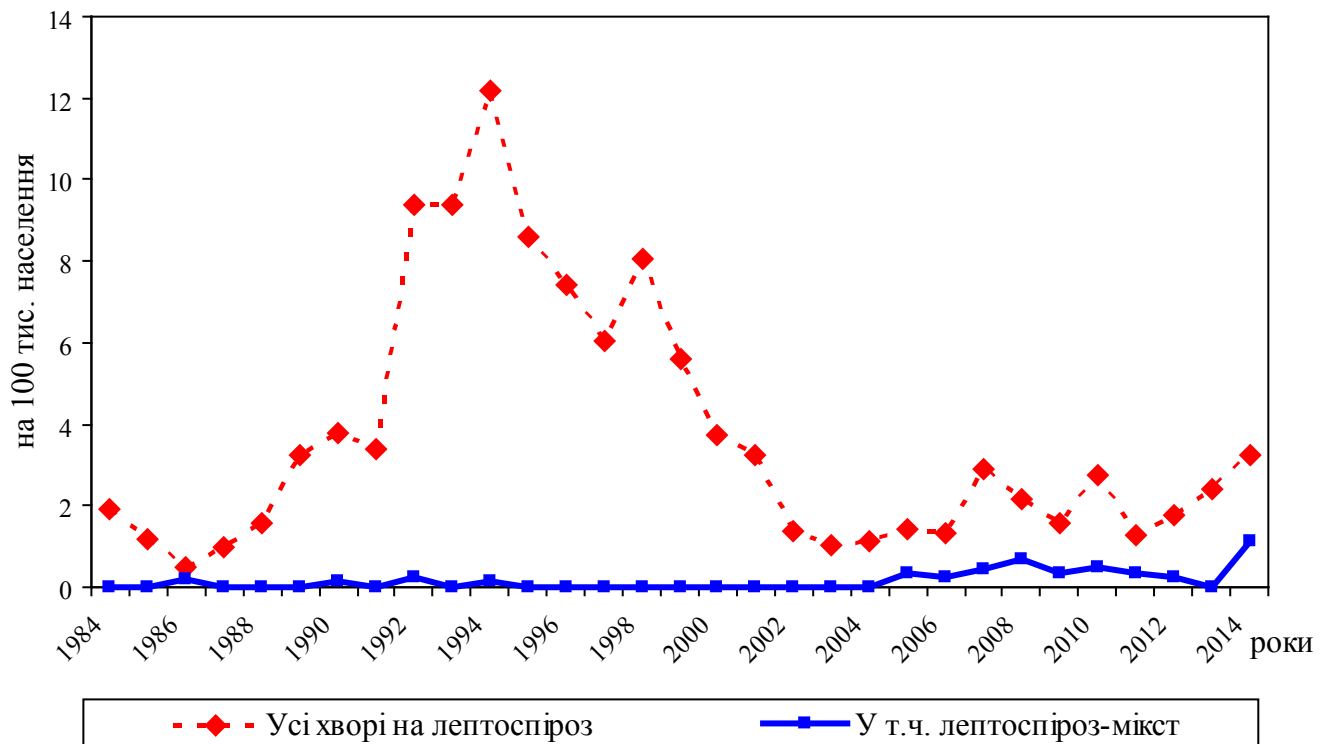
Матеріали і методи

У роботі були використані офіційні статистичні дані щодо захворюваності на лептоспіроз у Тернопільській області та проведені протиепідемічні заходи у 1984-2014 рр., відомості ДУ «Тернопільський обласний лабораторний центр ДСЕС України» про результати серологічних і мікробіологічних обстежень хворих на лептоспіроз людей, а також обласної державної лабораторії ветеринарної медицини щодо обстеження тварин.

Дослідження проводилося в декілька етапів: формування електронних баз даних, математичний аналіз зібраної інформації, виявлення тенденцій, побудова гіпотез і висновків.

Результати досліджень та їх обговорення

За період спостереження (1985-2014 рр.) у Тернопільській області зареєстровано 61 випадок лептоспірозу людей, в яких було виявлено поєднання різних сероварів лептоспир. Цей феномен спостерігався не кожен рік, подібні випадки зареєстровані протягом 15 із 30 років спостереження; їхня частка серед загальної захворюваності на лептоспіроз людей складала від 1,3 % (1994 р.) до 42,9 % (1986 р.). Та коректніше це представити у вигляді показників захворюваності (мал. 1).



Мал. 1. Захворюваність на лептоспіроз – загальна і спричинена комбінацією збудників (Тернопільська область, 1985-2014 рр.).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Так, в 1986 р. із 7 діагностованих випадків лептоспірозу (показник захворюваності 0,5 на 100 тис. населення) у 3 осіб виявлено комбінацію різних сероварів лептоспір (0,21); в 1990 р. – відповідно 50 (3,8) і 2 (0,15); в 1992 – 114 (9,4) і 3 (0,25); в 1994 – 149 (12,17) і 2 (0,16); у 2004 – 13 (1,15) і 1 (0,01); у 2005 – 16 (1,42) і 4 (0,36); у 2006 – 16 (1,34) і 3 (0,25); у 2007 – 32 (2,89) і 5 (0,45); у 2008 – 28 (2,18) і 9 (0,7); у 2009 – 19 (1,59) і 4 (0,33); у 2010 – 27 (2,74) і 5 (0,51); у 2011 – 16 (1,3) і 4 (0,33); у 2012 – 21 (1,76) і 3 (0,25). Та найвищий інтенсивний показник лептоспірозу-мікст зареєстрований у 2014 р. – 12 випадків із 35 (відповідна захворюваність 1,12 з 3,26 на 100 тис. населення) (мал. 1). Привертає увагу той факт, що кількість подібних випадків зростає в останні 10 років – з 1-3 до 9-12 за рік, що не дозволяє вважати це випадковістю. Лабораторно виявляється по 2 різних серовари лептоспір, в 1 випадку (1,6 %) – навіть 3. В усіх випадках діагноз верифікували на підставі виявлення антитіл до лептоспір і визначення їх титру і динаміки у парних сироватках.

Усього було підтверджено наявність антитіл до 123 лептоспір, серед яких домінували *L. icterohaemorrhagiae* (51 випадок) і *L. Canicola* (43), рідше спостерігались *L. grippotyphosa*, *L. pomona* (порівну, по 9), *L. hebdomadis* (8), у поодиноких випадках – *L. kabura*, *L. polonica*, *L. cynopteri* (табл. 1).

Таблиця 1

Частота виявлення різних сероваріантів лептоспір у комбінаціях у людей (1985-2014 рр., Тернопільська область)

Збудник	Число	% від усіх визначених збудників	% у комбінаціях
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	51	41,5	86,3
<i>L. canicola</i>	43	34,9	70,5
<i>L. grippotyphosa</i>	9	7,3	14,7
<i>L. pomona</i>	9	7,3	14,7
<i>L. hebdomadis</i>	8	6,5	13,1
<i>L. kabura</i>	1	0,8	1,6
<i>L. polonica</i>	1	0,8	1,6
<i>L. cynopteri</i>	1	0,8	1,6

Поєднання різних сероварів лептоспір наведено у таблиці 2, серед них найчастіші *L. icterohaemorrhagiae+canicola* (37 випадків).

Нами враховувалися міжгрупові реакції, а також парадоксальні реакції, коли титр антитіл до неспецифічного збудника в першій сироватці перевищував такий до етіологічного агента захворювання, але в другій сироватці він знижувався або залишався на попередньому рівні. Тим не менше, у ряді випадків відзначалося зростання титру аглютининів у парних сироватках до

двох серогруп до дуже високих цифр (наприклад, з розведення 1:100 до 1:12 800), що дозволяє констатувати наявність мікст-інфекції. Середні значення титрів антитіл для різних сероварів коливалися від 320 до 530 (за Т.С. Сайдулдіним, [8]), тобто були діагностично значимі. Дослідження парних сироваток вдалось провести 18 хворим (2-5 досліджень за час госпіталізації): підвищення титру антитіл (у 4 рази і більше) у динаміці відзначено у 13 (72,2 %) пацієнтів, у тому числі у половини з них – до обох збудників одночасно; зворотна динаміка (зниження у 8 разів) – в 1 (5,5 %), у решти 4 титри не змінились, залишаючись на рівні діагностичних (мал. 2).

Таблиця 2

Частота виявлення різних комбінацій лептоспір у людей (1985-2014 рр., Тернопільська область)

Комбінація збудників	Число випадків	%
<i>L. icterohaemorrhagiae+canicola</i>	37	60,6
<i>L. icterohaemorrhagiae+grippotyphosa</i>	5	8,2
<i>L. icterohaemorrhagiae+pomona</i>	5	8,2
<i>L. hebdomadis+canicola</i>	4	6,8
<i>L. icterohaemorrhagiae+hebdomadis</i>	3	4,9
<i>L. pomona+grippotyphosa</i>	2	3,3
<i>L. kabura+polonica</i>	1	1,6
<i>L. hebdomadis+grippotyphosa</i>	1	1,6
<i>L. grippotyphosa+canicola</i>	1	1,6
<i>L. pomona+cynopteri</i>	1	1,6
<i>L. icterohaemorrhagiae+canicola +pomona</i>	1	1,6

Що стосується структури комбінацій збудників, то у цих поєднаннях за величиною титру антитіл переважала *L. icterohaemorrhagiae* – в 11 (61,1 %) пацієнтів, *L. canicola* – у 4 (22,2 %), ще у 2 (11,1 %) – *L. pomona*.

Співвідношення між чоловіками і жінками дорівнювало 3:1, не відрізняючись від звичайного гендерного розподілу при лептоспірозі.

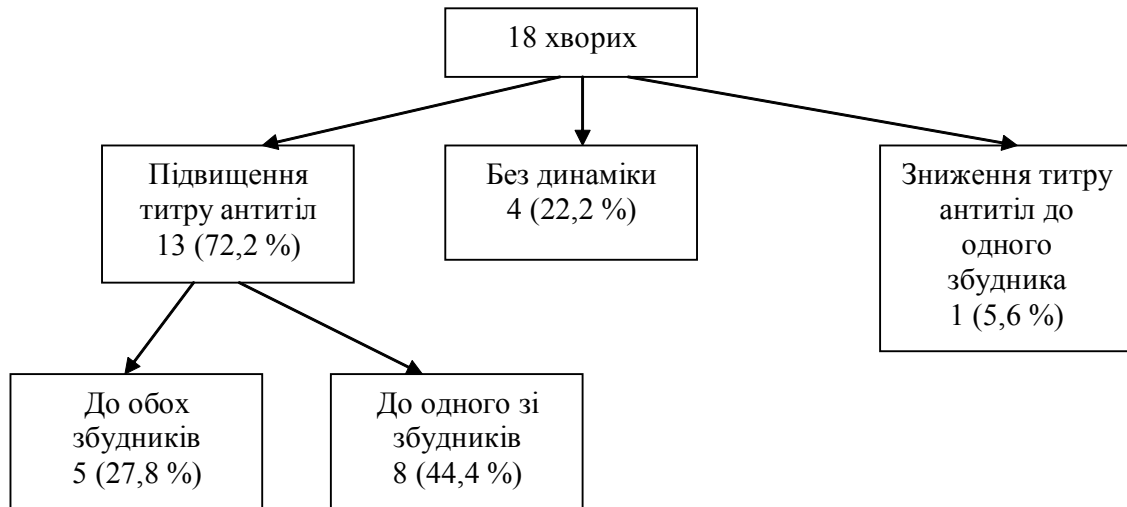
Вік хворих коливався від 12 (1 дитина) до 72 років, у середньому – (41,04±7,81) року.

За сезонністю розподіл хворих з поєднаним лептоспірозом також не відрізнявся від звичайного – підвищення захворюваності припадало на липень-жовтень (36 випадків, 59,0 %) з максимумом у серпні (31,1 % від річного рівня за 1 місяць).

Захворювання перебігало як у жовтяничній, так і в безжовтяничній формі, мало різний ступінь тяжкості, у 5 (8,2 %) випадках закінчилось летально.

Як відомо, в останні роки в Україні відбулися значні демографічні, екологічні, соціально-економічні зміни, що відобразилося на структурі інфекційної патології людини. Зокрема, зросла значущість зоонозних захворювань, збільшилася кількість тяжких випадків, особливо на тлі імунodefіциту та не-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Динаміка титрів специфічних антитіл у хворих на мікст-лептоспіроз.

ухильного зростання поширеності ВІЛ-інфекції. Крім того, спостерігається процес формування сучасних епідеміологічних особливостей зоонозів, а саме: 1) переважає спорадична захворюваність як наслідок здійснюваних профілактичних, протиєпізоотичних і протиєпідемічних заходів; 2) збільшилася кількість антропоургічних осередків у результаті контактів домашніх тварин з природними осередками; 3) інфіковані сільськогосподарські тварини формують нові природні осередки інфекції; 4) змінилася структура і межі нозоареалів деяких зоонозів; 5) у ряді регіонів зросло значення сільськогосподарських тварин як джерела лептоспір для людини і знизилася епідеміологічна роль диких гризунів; 6) широке використання імунологічних методів діагностики дозволило виявляти пацієнтів, які перенесли стерті та безсимптомні форми інфекції; 7) деякі зоонози втрачають сільську приуроченість, зростає кількість позасезонних випадків захворювання; 8) знижується професійна захворюваність, збільшується частка побутових заражень [9]. З огляду на цей факт поєднання різних сероварів лептоспір у хворих ми схильні пояснювати одночасною контамінацією факторів передачі декількома тваринами, в т.ч. гризунами, адже відомий певний зв'язок між резервуаром патогенних лептоспір і збудником. Так, носіями *L. grippotyphosa* частіше бувають польові та хатні миші, ондатри; *L. icterohaemorrhagiae* – сірі щури; *L. bataviae* – руді щури і миша-малютка; *L. pomona* – хатні та лісові миші, сірі щури, їжаки [10]. Останніми роками відзначено розширення спектру збудників у одного і того ж виду хазяїв – в основних мешканців домашніх осередків сірого щура і хатньої миші знаходили антитіла не лише до *L. icterohaemorrhagiae*, але й до *L. canicola*, чого раніше не спостерігалось [11].

За даними обласної державної лабораторії ветеринарної медицини, на теренах області постійно реєструється наявність серологічно позитивних до лептоспірозу сільськогосподарських тварин у домашніх, колективних і фермерських господарствах, серед яких часто одночасно виявляються діагностично значущі титри антитіл до двох різних сероварів (71,4-78,0 % великої рогатої худоби, 2003-2006 рр., 33,3-50,0 % коней в неблагополучних господарствах, 2004-2006 рр.) [12]. Такі змішані інфекції реєструються серед тварин щорічно, в окремі роки – до 52-53 % (2003, 2006 рр.) від усіх серопозитивних. Будь-якої залежності щодо провідного серовару збудників у різні роки і різних тварин встановити не вдалось [11].

Висновки

1. В останні 10 років частота лептоспірозу-мікст (поєднання різних сероварів в одного хворого) у Тернопільській області суттєво зросла – як у людей, так і у сільськогосподарських тварин, що може бути однією з особливостей сучасних зоонозів.

2. Поєднання різних сероварів лептоспір як етіологічний чинник лептоспірозу-мікст у людей підтверджується динамікою титрів антитіл до обох збудників за час спостереження.

3. Впливу комбінації різних сероварів лептоспір на окремі епідеміологічні (сезонність), клінічні (форма та ступінь тяжкості недуги) особливості захворювання, а також гендерний розподіл не виявлено.

Література

1. Vinetz J.M. Leptospirosis / J.M. Vinetz // Cur. Op. Infect. Dis. – 2001. – V. 14. – P. 527-528.
2. Shivakumar M.S. Leptospirosis – need for urgent action / M.S. Shivakumar // J. Ass. Phys. Ind. – 1989. – V. 37, N 7. – P. 477-477.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Бернасовська С.П. Проблема лептоспірозу в Україні / С.П. Бернасовська, В.М. Кондратенко, О.В. Мельницька // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 2. – С. 37-39.
4. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби / Ж.І. Возіанова. – Київ: "Здоров'я", 2002. – Т. 2. – С. 623-656.
5. Захворюваність лептоспірозом людей та інфікованість гризунів патогенними лептоспірами у Тернопільській області / Н.А. Васильєва, Т.В. Буртняк, Б.В. Блажкевич, Л.О. Грузіна // Інфекційні хвороби. – 1995. – № 2. – С. 22-25.
6. Лептоспирозы / Е.П. Бернасовская, Б.Л. Угрюмов, А.Д. Вовк, Л.А. Могирева. – К.: Здоров'я, 1989. – 152 с.
7. Лесников А.Л. Лептоспироз / А.Л. Лесников, К.Н. Токаревич. – Л.: Медицина, 1982. – 152 с.
8. Сайдулдин Т.С. Статистическая обработка результатов серологических исследований / Т.С. Сайдулдин // Ветеринария. – 1981. – № 7. – С. 62-64.
9. Сурмашева Е.В. Лептоспирозы в Украине / [Е.В. Сурмашева, Н.Б. Выдайко, В.Н. Кондратенко и др.] // Журнал практичного лікаря. - 2009. - № 1. - С. 7-10.
10. Анализ заболеваемости лептоспирозом в АР Крым / [Н.Г. Лось-Яценко, И.З. Каримов, А.Л. Павленко и др.] // Профилактична медицина. - 2012. - № 2 (18). – С. 27-32.
11. Васильєва Н.А. Еволюція епідемічного процесу лептоспірозу (за матеріалами Тернопільської області) / Н.А. Васильєва, О.С. Луцук, О.В. Павлів // Профілактична медицина. – 2011. – № 2 (14). – С. 69-73.
12. Епідеміологічні особливості лептоспірозу в західному регіоні України / [Н.А. Васильєва, Ю.А. Поліщук, О.Л. Івахів та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2. – С. 14-18.

COMBINATION OF AGENTS AT LEPTOSPIROSIS IN TERNOPIL REGION

N.A. Vasylieva, Yu.A. Kravchuk

SUMMARY. Was analiesed leptospirosis cases in the Ternopil region during 1984-2014. At the laboratory inspection there are combinations of causative agents, set that in the last 10 years frequency of leptospirosis-mixt grew substantially. The combination of various serovars of leptospira as an factor-mixed etiological leptospirosis confirmed by the dynamics of antibody titers to both pathogens during the observation. It can be one of modern zoonosiss features.

Epidemiology (seasonality), clinical (form and degree of disease) features, and also the gender distribution was not educed from different combination of leptospiras serovars.

Key words: leptospirosis, morbidity, Ternopil region, combination of leptospiras.

Отримано 22.03.2015 р.

© Ніколов В.В., 2015
УДК 616.98:579.862.1]-036.22(477.84)

В.В. Ніколов

СУЧАСНА КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БЕШИХИ НА ТЕРНОПІЛЬЩИНІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Представлено дані власних клінічних спостережень і вивчення історій хвороб пацієнтів з бешихою, які в 2009-2014 рр. перебували на лікуванні в Тернопільській міській комунальній лікарні швидкої допомоги.

Ключові слова: бешиха, клінічні особливості.

На сьогодні бешиха залишається актуальною проблемою клінічної медицини, поступаючи в інфекційній патології лише грипу, вірусним гепатитам, кишковим інфекціям та ВІЛ-інфекції [1].

Мета роботи — дати клініко-епідеміологічну характеристику бешихового запалення в Тернопільській області за останні шість років.

Пацієнти і методи

Представлені результати клінічних спостережень 240 хворих на бешиху, які лікувались в інфекційному відділенні Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги за шестирічний період (з 01.01. 2009 по 31.12.2014 рр.).

У роботі ми дотримувалися клінічної класифікації бешихової інфекції, яку запропонував В.Л. Черкасов (1986) [2].

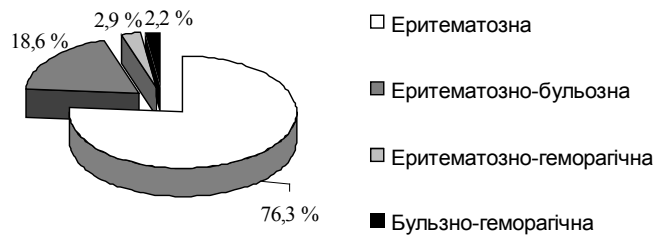
Результати досліджень та їх обговорення

Річна динаміка захворюваності бешихою вказує на збільшення частоти її реєстрації, з двома підйомами — у 2009 і 2012 рр.: у 2009 р. — 50 хворих (20,8 %), 2010 р. — 31 (14,1 %), 2011 р. — 39 (16,3 %), 2012 р. — 52 (21,7 %), 2013 р. — 26 (10,8 %) і у 2014 р. — 39 пацієнтів (16,3 %).

За *статевою ознакою* спостерігається перевага жінок (136 хворих, 56,7 %) над чоловіками (104 пацієнти, 43,3 %), що збігається з даними авторів України та Росії, але не відповідає даним літератури з Болгарії, Швеції, Франції, Чехії, Ізраїля [2-4].

Вік пацієнтів коливається в широкому діапазоні — від 21 до 87 років, причому у чоловіків він вужче — від 21 до 78 років, а в жінок — від 25 до 87.

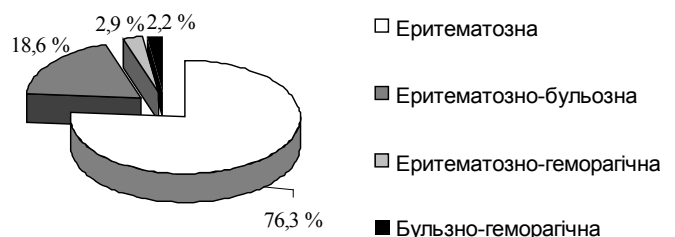
Спостерігається чітка *сезонність*: весною — 25 хворих, літню — 37, восени — 169 і взимку — 9, тобто в літньо-осінньому періоді бешихова інфекція спостерігається більш ніж в чотири рази частіше (85,8 %), порівняно із зимово-весняним (14,2 %) (мал. 1).



Мал. 1. Розподіл хворих за сезонністю бешихи (%).

За *кратністю* захворювання розподіл спостережуваних пацієнтів такий: з первинною бешихою — 160 (66,7 %), що значно переважає над іншими формами, рецидивна — 52 (21,7 %) і повторна — 28 (11,6 %).

Серед *клінічних форм* еритематозні форми (228 хворих, 95 %; еритематозна — 183 хворих і еритематозно-бульозна — 45 хворих) чисельно значно переважають над геморагічними (12 хворих, 5 %; еритематозно-геморагічна — 7 пацієнтів і бульозно-геморагічна — 5 пацієнтів), що теж не збігається з даними авторів інших країн, які стверджують, що частота геморагічних форм хвороби збільшується і наздоганяє еритематозні [1, 2, 5], (мал. 2).



Мал. 2. Співвідношення різних клінічних форм бешихового запалення (%).

За *тяжкістю* спостерігається переважно середньотяжкий перебіг — 205 пацієнтів (85,4 %), легкий — у 6 (2,5 %) і тяжкий — у 29 (12,1 %) осіб.

Локалізація інфекційно-запального вогнища розподіляється таким чином: на нижній кінцівці — у 189 хворих (78,8 %), на обличчі — у 45 (18,6 %), в ділянці молочної залози — у 3 (1,4 %), на верхній кінцівці — у 2 (0,8 %) і на тулубі — в 1 (0,4 %).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Загальний аналіз крові вказує на лейкоцитоз у 210 (87,5 %) пацієнтів і збільшення ШОЕ – у 217 (90,4 %) хворих на бешиху, відповідає даним літератури [6].

Прояви інтоксикаційного синдрому маніфестують такими симптомами: мерзлякуватість – у 216 (90 %) пацієнтів, гарячка – у 212 (88,3 %), нальоти на язичку – у 210 (87,5 %), відчуття сухості в роті – у 206 (85,8 %), біль у голові – у 200 (83,3 %), адинамія – у 198 (82,5 %), зниження або втрата апетиту – у 162 (67,5 %), болі в м'язах – у 132 (55 %), нудота – у 176 (73,3 %) та одноразова блювота – у 90 (37,5 %).

Із фонових (супутніх) захворювань бешихової інфекції виявлено: ревмокардит – 1 (0,4 %), отит – 1 (0,4 %), варикоз вен нижніх кінцівок – 16 (6,7 %), виразка 12-палої кишки – 1 (0,4 %), ішемічна хвороба серця – 36 (15 %), ожиріння II-III ступеня – 4 (1,7 %), хронічний панкреатит – 1 (0,4 %), артеріальна гіпертонія – 21 (8,8 %), хронічний гепатит С – 5 (2,1 %), псоріаз – 2 (0,8 %), дерматит – 4 (1,7 %), пухлина – 2 (0,8 %), мікоз стіп – 1 (0,4 %), оніхомікоз нижніх кінцівок – 3 (1,3 %), дерматофітія – 1 (0,4 %), цукровий діабет II типу – 15 (6,3 %), гіпотиреоз – 1 (0,4 %), катаракта – 1 (0,4 %), цироз печінки – 3 (1,3 %), трофічна виразка нижньої кінцівки – 1 (0,4 %), мікробна екзема нижніх кінцівок – 1 (0,4 %), посттромбофлебітний синдром – 1 (0,4 %), хронічний гастродуоденіт – 1 (0,4 %).

Ускладнення (тільки локальні) встановлено у 20 з 240 хворих на бешихове запалення, а саме: формування слоновості нижньої кінцівки – у 18 (7,5 %) пацієнтів і абсцедування – у 2 (0,8 %), що теж відповідає даним літератури [7-10].

Висновки

1. Бешихова інфекція спостерігається частіше у жінок.
2. Еритематозні форми хвороби значно превалюють над геморагічними.
3. Середньотяжкий перебіг бешихи зустрічається частіше, ніж легкий і тяжкий.
4. Основна локалізація інфекційно-запального процесу – нижні кінцівки.
5. Серед фонових захворювань найчастіше виявлено ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертонію і цукровий діабет II типу.

6. Ускладнення розвиваються відносно рідко, причому тільки локальні.

Література

1. Оспанбекова Н.К. Рожа. Дифференціальна діагностика / Н.К. Оспанбекова. — Альмати: Изд-во КНМУ, 2014. — 94 с. — С. 9.
2. Черкасов В.Л. Рожа / В.Л. Черкасов. — Л.: Медицина, 1986. — 200 с. — С. 65-68.
3. Ніколов В.В. Сучасна клініко-епідеміологічна характеристика бешихи в Болгарії / В.В. Ніколов // Інфекційні хвороби. — 2014. — № 4 (78). — С. 42-44.
4. Покровский В.И. Стрептококки и стрептококкозы / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Л.А. Ряпис. — М.: ГЭОТАР-Медия, 2006. — 544 с.
5. Analysis of epidemiology, clinical features and management of erysipelas / [K. Krasagakis, A. Valachis, P. Maniatakis et al.] // Int. J. Dermatol. — 2010. — Vol. 49, N 9. — P. 1012-1017.
6. Юнгарева И.Х. С-реактивный протеин и СУЕ — прогностичні маркери при еризипела / И.Х. Юнгарева, В.В. Ніколов, С.С. Марина // Дерматология и венерология. — 2012. — № 1. — С. 52-56.
7. Клінічні та епідеміологічні особливості сучасної бешихи / Н.І. Ільїна, М.Д. Чемич, В.В. Захлебасєва, Н.О. Капустян // Інфекційні хвороби. — 2014. — № 4 (78). — С. 39-42.
8. Оспанбекова Н.К. Рожа. Основные подходы к диагностике и лечению / Н.К. Оспанбекова // Здоровье Казахстана. — 2014. — № 2 (22). — С. 14-15.
9. Local complications of erysipelas: a study of associated risk factors [K. Krasagakis, G. Samonis, A. Valachis et al.] // Clin. Exp. Dermatol. — 2011. — Vol. 36 N 4. — P. 351-354.
10. Davis L. Erysipelas / L. Davis, J.A. Cole, K. Benbenisty // Lancet. — 2010. — Vol. 378. — P. 1682-1701.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ERYSIPELAS IN TERNOPIL REGION

V.V. Nikolov

SUMMARY. The data own clinical observations and studies the case histories of patients with erysipelas for the six year period (from 01.01.2009 by 31.12.2014), who were treated in the Ternopil city Municipal Hospital Emergency.

Key words: erysipelas, clinical features.

Отримано 28.02.2015 р.

Yu.M. Andreychyn

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF MAXILLARY SINUS MUCOUS MEMBRANE AT CHRONIC SINUSITIS

Ternopil State Medical University

At electronic-microscopic research of maxillary sinus mucous membrane in patients with chronic purulent sinusitis the inflammatory changes of epithelium and lamina propria are found out and also sclerotic process. The depth of tissue destruction depended on duration of the disease.

Key words: maxillary sinusitis, electronic-microscopic research.

Sinusitis belongs to common diseases of upper respiratory tract. They affect 5-15 % of the population [1], these patients account for 60-65 % of all hospitalized in the ENT hospital [2, 3]. Almost 30 % of sinusitis cases are not diagnosed [3-5].

As you know, the mucous membrane of the nose and paranasal sinuses is one of the first protective barriers in human interaction with the environment. It's epithelium often damaged under the influence of pathogenic bacteria and viruses, allergens and other adverse factors. Chronic inflammation in the nasal cavity and paranasal sinuses are accompanied by severe structural changes in the mucosa [6-8]. The great value has the pathology of ostiomeatal complex because it leads to occlusion of drainage ways of the sinuses, leading to insufficient aeration and evacuation of pathological content. The violation of natural sinus anastomosis due to edema and hyperplasia of the nasal mucosa, various anatomical abnormalities ostiomeatal complex is an important factor [9]. However, the pathogenesis and pathological changes require the deep study. The electron microscopic pattern of affected sinuses mucosa violations is still not considered.

The aim of our study was to conduct electron microscopic studies of maxillary sinus mucosa at chronic purulent maxillary sinusitis.

Materials and methods

Under our supervision there were 12 patients aged 18 to 56 years who were hospitalized in the ENT department of regional hospital. The disease duration ranged from 1 to 6 years.

On the basis of complaints, objective research data (rhinoscopy, diagnostic-therapeutic puncture of sinus, radiography) of nasal cavity and paranasal sinuses in all

patients were diagnosed chronic suppurative maxillary sinusitis in acute (exacerbation) stage.

To conduct the electron research the pieces of operational material were taken from the site of the anterior wall of the maxillary sinus and fixed by 2.5 % solution of glutaraldehyde on phosphate buffer pH 7,2-7,4. Final fixing material was performed in 1% four-oxide osmium solution at the same phosphate buffer. The material was dehydrated in alcohol and acetone and poured into a mixture of epoxy resins.

The ultra-thin sections were made on ultramicrotome UMT-7, stained by uranylacetate, contrasted by lead citrate and examined in the electron microscope EM-125k. The research was performed in the science laboratory of Research and Training Institute of morphology and advice Prof. Volkov K.S.

Results and discussion

Submicroscopic study of biopsy material of the maxillary sinus mucous membrane on 1-2-year of chronic sinusitis found significant changes in epithelial and proper laminae. The epithelial cells layer was broad, most cells were wrong, elongated form, in their nuclei were observed karyolemma invagination. In nuclei karyoplasm prevailed euchromatin, osmiofil areas of heterochromatin were localized mainly near karyolemma. In some nuclei were detected large nucleoli with electronic dense and bright areas (Fig. 1).

In the peripheral area of inflammation only in isolated epithelial cells were detected cilia.

The cytoplasm of epithelial cells occupied a small volume, was moderate electron density, with few organelles. The microfibrils, granular endoplasmic reticulum tubules, small pieces of Golgi complex are present. The mitochondria are mainly located by groups, some of them were hypertrophied, had enlightened matrix and reduced cristas, which gave them the appearance of large vacuoles. In the cytoplasm also were found small osmiofil primary and big irregular shape secondary lysosomes (Fig. 1).

In the lamina propria the edema of connective tissue is observed, it's bright amorphous component, most near the vessels of microvasculature. These electronic transparent areas characterize perivascular edema (Fig. 2).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

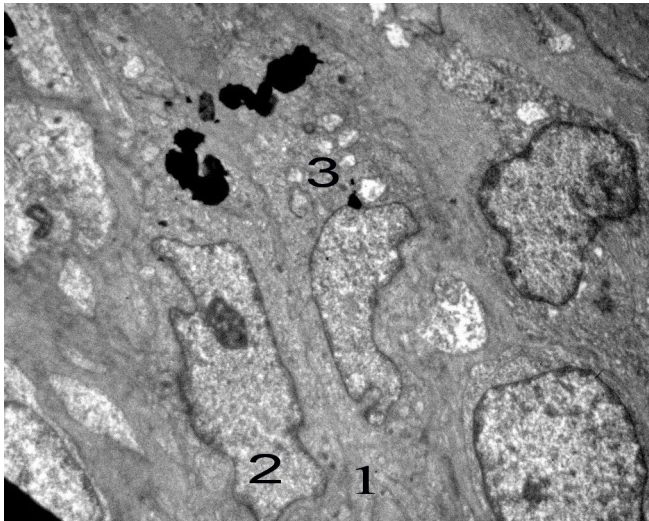


Fig. 1. Ultrastructural state of maxillary sinus mucosal epithelial plate in chronic sinusitis on 2-nd year of the disease. Epithelial cells layer (1), elongated invaginated nuclei (2), with modified cytoplasmic organelles (3). x6000.

The hemocapillars had narrow bloody-filled gaps and thick walls due to swelling of the endothelium. Endothelial cells contained apical convex portion in the nuclear area, which inserted into clearance of capillaries. The cytoplasm was light, with few organelles. The nuclei of the endothelial cells were round or irregular in shape due to karyolemma invaginations. Many osmophil heterochromatic sites are found in karyoplasm, mostly near karyolemma. The hemocapillars basement membrane had uneven thickness, in some areas - indistinct contours (Fig. 2).

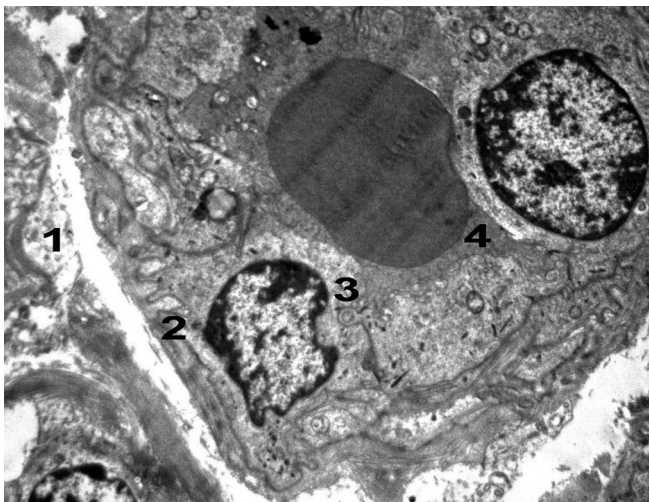


Fig. 2. Submicroscopic changes in the lamina propria of the maxillary sinus mucosa at chronic sinusitis on the 2-nd year disease. Perivascular edema (1), indistinct thickened basement membrane (2), swollen endothelial cytoplasm (3), clearance of hemocapillar (4). x6000.

In the lamina propria of the mucous membrane are present the areas where many lymphocytes and plasma cells are situated is found submicroscopically. By small increasing in the electron microscope in sight are observed several lymphocytes (Fig. 3), which is characteristic of the inflammatory process.

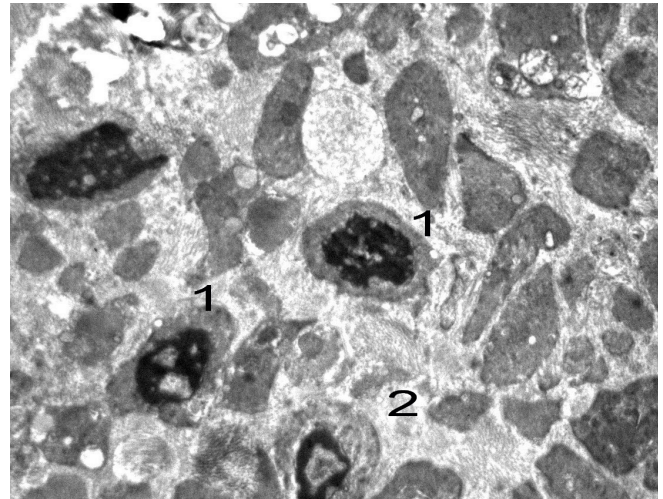


Fig. 3. The ultrastructure of the lamina propria of the maxillary sinus mucosa in chronic sinusitis on the 2-nd year of the disease. Lymphocytes (1) in the soft connective tissue (2). x3000.

The results of electronic research of the maxillary sinus mucosa on the 5-6-th year of chronic sinusitis showed that for its structural components are typical destructive and sclerotic changes.

Most microvasculature vessels had narrow gaps, thick wall. In uneven, on some areas considerably thickened basement membrane, in addition to the amorphous component the bundles of microfibrils are found. Endothelial cells had swollen, electronic transparent cytoplasm, damaged organelles. Partitioned and enlarged tubules of the endoplasmic reticulum and mitochondria with destroyed cristas reminiscent the vacuoles of various sizes (Fig. 4).

Epithelial plate was found only in certain areas of the mucosa. Epithelial cells were small, elongated, densely located. Rounded oval nuclei were placed mainly in the basal part of the cells and more oriented to their length. Karyolemma had irregular contours, with invaginations, in karyoplasm found a lot of heterochromatin. The cytoplasm took a small volume and organelles were situated paranuclear or in the apical part. The partly damaged mitochondria, vacuole-likes structures, lysosomes and osmophil cells attracted attention (Fig. 4).

The formed bundles of collagen fibers, damaged structureless areas and bright areas of amorphous

component intercellular substance were observed submicroscopically in the lamina propria.

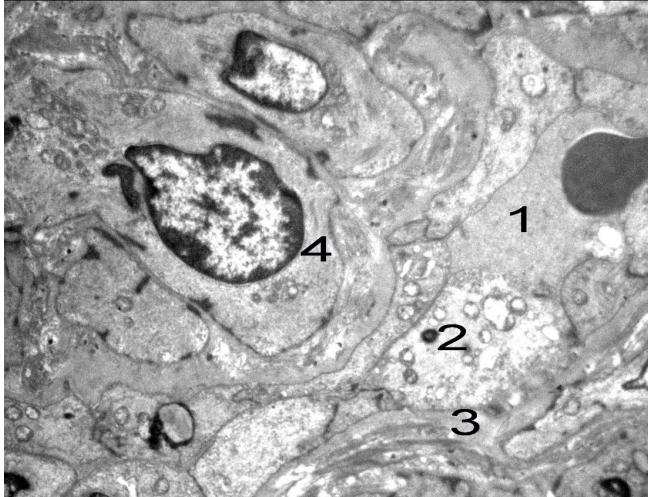


Fig. 4. Ultrastructural state of the maxillary sinus mucosa at chronic sinusitis on the 5-th year of the disease. A narrow clearance (1) of hemocapillar, swelling of the endothelium (2), a thick basement membrane (3), epithelial cells (4). x5000.

The large, mature fibroblasts with significant changes in addition to fibrocytes were present in connective tissue. Irregularly shaped nuclei had deep karyolemma invaginations. In karyoplasm prevailed euchromatin, heterochromatin was located near karyolemma by the narrow rim. Nuclei had osmophil small nucleoli. The cytoplasm of such cells occupied a large area, characterized by irregular contours of plasmalemma that in some areas lost clarity. Organelles were disordered in the cytoplasm and were greatly destructive changed. There were extended, fragmented and partially vacuolated tubules of endoplasmic reticulum and Golgi complex cisterns, small amounts of ribosomes and polisomes. Most mitochondria had light matrix and destroyed cristas (Fig. 5).

In the lamina propria submicroscopically lymphocytes were also observed and isolated plasmatic cells. They were between coarse bundles of collagen fibrils. Plasmatic cells had an irregular shape and deep nuclei invaginations. In their cytoplasm were many tubules of granular endoplasmic reticulum (Fig. 6).

At present days are accumulated a lot of data that the development of infectious and inflammatory processes in the mucosa of the upper respiratory tract is associated with the weakening of local immunity, especially with decreased phagocytic activity of neutrophils, the content of secretory immunoglobulin A and interferons [10]. Long-term observations confirm the exhaustion of phagocytic system compensatory possibilities for the duration of

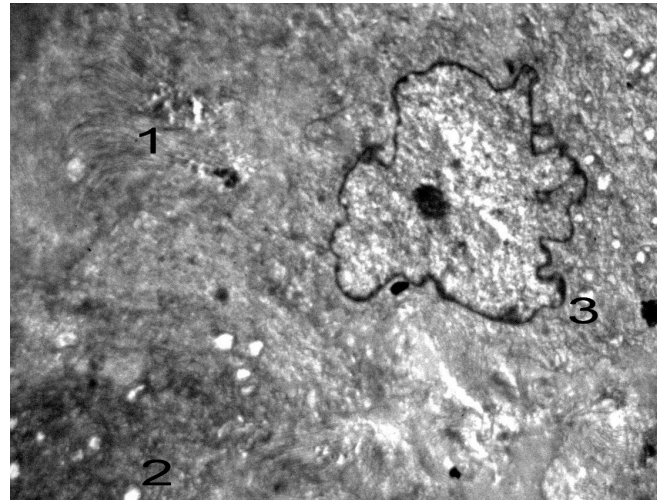


Fig. 5. Submicroscopic state of the maxillary sinus lamina propria mucosa at chronic sinusitis on the 5-th year of the disease. Bundles of collagen fibrils (1), structureless areas of intercellular substance (2), fibroblast (3). x6000.

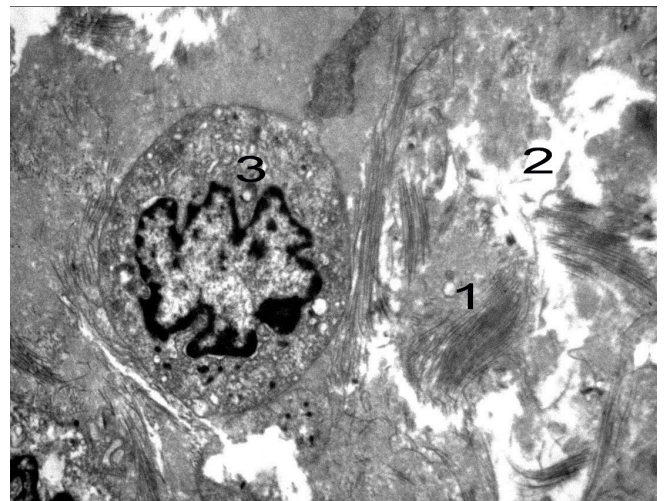


Fig. 6. The ultrastructure of the maxillary sinus lamina propria mucosa at chronic sinusitis on the 5-th year of disease. Rough bundles of collagen fibrils (1), light areas of amorphous substance (2), plasmatic cell (3). x6000.

chronic purulent maxillary sinusitis more than 5 years [11]. The important role is given to the neurotrophic violation. Electron microscopic study of the trigeminal nerve branches after the destruction of its main sensitive nucleus in animal experiments made it possible to detect Wallerian degeneration around one third of nerve bundles containing sensitive fibers [12]. It is described the occurrence of vasomotor rhinitis in young woman with symptoms of left-sided cold and lacrimation, which began shortly after sympathetic plexus injury in the area of the left carotid artery [13].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Conclusions

1. On the 1-2-nd year of the maxillary chronic purulent sinusitis at electron microscopic examination is revealed significant changes in the epithelium and lamina propria, which indicate the development of inflammation.

2. At chronic sinusitis in later periods (5-6-th year of the disease) submicroscopic changes of maxillary sinus mucosa structural components indicate deep destruction of the epithelial layer and lamina propria sclerotic changes.

References

1. Крюков А.И. Адекватная антибиотикотерапия острого и вялотекущего риносинусита / А.И. Крюков, М.Н. Шубин // Ринологія. – 2002. – № 4. – С. 48-55.
2. Безшалочний С.Б. Ендоскопічна ендоназальна функціональна хірургія: достоїнства, недоліки, перспективи / С.Б. Безшалочний, В.В. Лобурець // Там само. – 2002. – № 2. – С. 3-10.
3. Рій Л.В. Ендоскопічні методи в діагностиці та лікуванні осіб із захворюваннями носа та навколосинусових пазух / Л.В. Рій // Там само. – 2003. – № 1. – С. 104.
4. Луценко В.І. Можливі механізми розвитку хронічних синуситів за даними електропунктурної діагностики / В.І. Луценко // Там само. – 2004. – № 1. – С. 20-23.
5. Поскрипко Ю.А. Клинические исследования и опыт практического применения препарата циннабсин / Ю.А. Поскрипко // Там само. – 2002. – № 3. – С. 68-72.
6. Мітін Ю.В. Деякі механізми порушення функції слизової оболонки верхніх дихальних шляхів та їх корекція за допомогою препарату «Синупрет» / Ю.В. Мітін, Л.Р. Криничко // Там само. – 2004. – № 1. – С. 66-71.
7. Clement P.A.R. Класифікація риносинуситів / P.A.R. Clement // Там само. – 2004. – № 2. – С. 3-20.
8. Захарова Г.П. Нарушение мукоцилиарной системы у больных хроническим риносинуситом и их коррекция // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2007. – 38 с.
9. Bachert C. Современная диагностика и лечение синусита и полипоза носа / С. Bachert, К. Normann, R. Mosges // Ринологія. – 2004. – № 1. – С. 47-65.
10. Особенности иммунологической характеристики больных различными формами хронического ринита / [Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, С.В. Тимченко та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2001. – № 2. – С. 88-91.
11. Огнева А.Г. Некоторые показатели иммунного статуса у больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом / А.Г. Огнева // Ринологія. – 2002. – № 4. – С. 16-20.
12. Зміни рецепторного апарату слизової оболонки передньої групи навколосинусових пазух при хронічних синуситах / С.К. Боєнко, В.Г. Шлопов, І.О. Талалаєнко, Н.О. Гладкова // Там само. – 2012. – № 2. – С. 3-8.
13. Harlor E.J. Traumatic unilateral vasomotor rhinitis / E.J. Harlor, J.S. Greene, C. Considine // Ear Nose Throat J. – 2012. – Vol. 91 (11). – P. 4-6.

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ ПРИ ХРОНІЧНИХ СИНУСИТАХ

Ю.М. Андрейчин

РЕЗЮМЕ. При електронно-мікроскопічному дослідженні слизової оболонки верхньощелепного синусу у хворих на хронічний гнійний синусит виявлені запальні зміни епітелію та власної пластинки, а також склеротичний процес. Глибина тканинної де-струкції залежала від тривалості захворювання.

Ключові слова: верхньощелепний синусит, слизова оболонка, електронна мікроскопія.

Отримано 18.03.2015 р.

А.О. Ковальчук

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РАНЬОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ГІДРОГЕЛЕВИХ РЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАСОБІВ ТА ГУБЧАСТИХ СОРБУЮЧИХ МАТЕРІАЛІВ НА ПОКАЗНИКИ МІКРОБНОГО ОБСІМЕНІННЯ РАН

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Досліджено динаміку змін показників мікробної контамінації експериментальних опікових ран у щурів при проведенні ранньої некректомії опікового струпу та подальшому закритті ран сучасними гідрогелевими пов'язками та сорбуючими губчастими засобами. Експериментально доведено, що комбіноване використання вторинного сорбуючого поліуретанового покриття та сітчастих гідрогелевих засобів на етапах раннього хірургічного лікування тварин значно знижує контамінацію патогенними мікроорганізмами, створює оптимальний мікроклімат для репаративної регенерації та оптимізує місцевий імунітет в опікових ранах.

Ключові слова: опіки, мікрофлора, регенерація, імунітет.

На сьогодні методика лікування хворих з опіковою травмою принципово відрізняється від загальноприйнятих ще 10-15 років тому. Завдяки успіхам у вивченні патогенезу опікової хвороби та її ускладнень в сучасній комбустіології досягнуто значного прогресу. Широкі можливості відкрили дослідження мікробіологів й імунологів, спрямовані на виявлення механізмів взаємодії між організмом потерпілого від опіків та інфекцією.

Важливим є визнання провідної ролі опікової рани в патогенезі опікової хвороби як основного джерела та місця проникнення інфекції в організм обпеченого з наступним розвитком бактеріємії і бактерійної інтоксикації [1-3]. Не випадково ранова інфекція і токсемія бактерійного і гістіогенного походження набувають значення провідних патогенетичних ланок розвитку загальних і місцевих гемокоагуляційних і гемо-лімфоциркуляторних порушень у стадії септикотоксемії опікової хвороби [4-7].

Патогенна мікрофлора на фоні інтоксикації організму продуктами розпаду термічно уражених тканин посилює деструктивні процеси в організмі на всіх рівнях його структурної організації [8-11]. При цьому нарос-

тають явища порушення гомеостазу, які мали місце у більшості випадків, у тому числі на стадії токсемії і септикотоксемії.

Цілком закономірно, що при термічному ураженні порушується цілісність шкіри та слизових оболонок, що призводить до масивної мікробної інвазії, а рановий ексудат є ідеальним середовищем для розвитку мікроорганізмів. Порушення мікроциркуляції призводять до утруднення надходження в рану фагоцитів, антитіл, кисню, знижується хемотаксис і фагоцитарна активність макрофагів і нейтрофілів рани, зменшується споживання нейтрофільними лейкоцитами кисню, в організмі знижується вироблення гуморальних факторів неспецифічної резистентності. Значно страждає імунна система. Все це сприяє розвитку ранової інфекції і генералізації інфекційного процесу.

На сучасному етапі застосовується ряд ефективних методик у лікуванні хворих з опіками. Впровадження в клінічну практику ранньої хірургічної некректомії, з наступним закриттям ран регенеративними засобами, дозволяє покращити перебіг опікової хвороби [12-14], знизити прояви інтоксикаційного синдрому та запобігти розвитку інфекційних ускладнень у хворих з критичними опіками [2, 4, 15]. При цьому адекватний підбір матеріалів для тимчасового закриття ранових поверхонь має важливе значення.

Останнім часом для місцевого лікування глибоких дефектів шкіри знайшли широке використання засоби на гідрогелевій та гідроколоїдній основі [16-18]. Пов'язки цього типу забезпечують вологе середовище, абсорбують біологічні рідини і оберігають від накопичення виділень за рахунок випаровування води зовнішньою поверхнею пов'язки. Одним із напрямків підвищення лікувальної ефективності вказаних засобів є розробка технологій та методик, спрямованих на посилення їхньої сорбційної спроможності та покращення їх дренажних властивостей.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали і методи

Експериментальне дослідження проведено на 192 безпорідних статевозрілих білих щурах, масою 250-300 г. Згідно з європейською конвенцією про гуманне поводження з лабораторними тваринами опік наносили під загальним ефірним наркозом за методикою Regas F.C., Ehrlich H.P. (1992) [19]. Методика виконання експериментальної травми передбачала контактний опік III-IV ступеня звільненої від шерсті шкіри спини. Опік наносили мідною пластиною, яку попередньо розігрівали в кип'яченій воді при температурі 97-100 °С. В подальшому щільно прикладали до шкірної поверхні піддослідної тварини протягом 20 с, при цьому площа опіку становила 10-15 % поверхні тіла.

Згідно з європейською конвенцією про гуманне поводження з лабораторними тваринами опік наносили під загальним ефірним наркозом за методикою Regas F.C., Ehrlich H.P. (1992) [1]. Дослідження проводились у відповідності до вимог сучасних етичних норм, що відображено у протоколі № 4 засідання комісії з біоетики ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" від 09.04.2013 р.

Усіх піддослідних тварин розподілено на 3 групи. До складу контрольної групи включено 8 здорових тварин. До складу першої групи віднесено 24 тварини з опіковою травмою, лікування яких включало проведення некректомії на 6-у добу після травми; до другої групи увійшло 24 тварини, яким проводили раннє хірургічне лікування з використанням гідрогелевих монопов'язок; до третьої групи віднесено 24 тварини, яким проводили раннє хірургічне лікування з використанням сітчастих гідрогелевих пов'язок і поліуретанових адсорбентів.

Виділення та ідентифікацію аеробних мікроорганізмів здійснювали на живильних середовищах при культивуванні в термостаті при оптимальних температурних режимах.

Так, виділення та ідентифікацію різних видів стафілококів проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними (діаметр колоній, наявність пігменту, спроможність рости за аеробних і анаеробних умов, а також на агарі) та біохімічними властивостями [20], які вивчали з використанням комерційних мікробіологічних діагностиків Мікро-Ла-Тест виробництва АТ «Лахема» (Чехія). Зазначені тест-системи містять висушені субстрати для ферментних реакцій, розташовані в лунках платівок для інокуляції. Субстрати розчиняються після додавання до інокуляту штаму, що проходить тестування. Протягом інокуляції перебігає біохімічна реакція, результат якої реєстрували візуально за зміною кольору індикатора або після внесення реактиву. Ідентифікацію штаму, що тестували, проводили за допомогою порівняння отриманих результатів з аналогічними результатами тестів бактерійних штамів, наведених у таблицях для диференціації.

Ідентифікацію стрептококів проводили за біологічними властивостями: продукцією гемолізинів, а також ферментацією лактози, маніту, сахарози, арабінози, інсуліну [21].

Виділення та ідентифікацію псевдомонад (*P. aeruginosa*) здійснювали за допомогою середовища «Псевдомонас АПС-20».

Ідентифікацію чистих культур ентеробактерій (ешерихій, ентеробактера, протеїв, клебсієл та ін.) проводили за методикою W. Ewing [22].

Для визначення наявності у бактерій каталази краплю перекису водню (3%-ний розчин) наносили на предметне скло і вносили петлю культури, що тестувалась. За наявності каталази утворювалися пухирці кисню.

Ідентифікацію виділених ізолятів *Candida spp.* проводили за допомогою тест-системи «Auxocolor» (BioRad, Франція).

Для ідентифікації аспорогенних облігатних анаеробних бактерій вивчали морфологічні, тинкторіальні, культуральні, біохімічні та біологічні властивості та користувалися рекомендаціями, розробленими у Харківському НДІ мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова.

Результати досліджень та їх обговорення

Мікробіологічне дослідження опікової рани щурів здійснювали на 7-у добу після травми, для цього використовували бактеріоскопічний (фарбування за методом Грама з наступною імерсійною мікроскопією) та бактеріологічний методи [23].

У тварин контрольної серії через 7 днів після нанесення травми (на наступну добу після проведення некректомії) в рані переважали патогенні стафілококи та стрептококи, кількість яких досягала 10^7 КУО/мл змиву. Зазначені мікроорганізми характеризувались наявністю виражених патогенних властивостей, зокрема коагулазопозитивні стафілококи та гемолітичні стрептококи. У значній кількості в рані також виявлені *Bacillus cereus* та *Aspergillus sp.*, вміст яких досягав 10^5 КУО/мл. В значно меншій кількості – від 10^2 до 10^3 КУО/мл в рані виділяються *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *E. coli* та *P. aeruginosa* (табл. 1). Значне навантаження рани мікроорганізмами свідчить про зниження локальної імунної реактивності, зокрема активності макрофагів та гуморальних механізмів захисту. Кількість грибів роду *Candida* в рані незначна та не перевищує 80 КУО/мл змиву, що може свідчити про антагоністичні взаємодії грибів та сапрофітних мікроорганізмів.

Проведення ранньої некректомії з використанням гідрогелевого моно-покриття призводить до зменшення мікробного навантаження на 7-у добу спостереження. Так, до 10^5 КУО/мл зменшилась кількість стафілококів та стрептококів. Проте, як і у попередній серії спостереження, значна їх кількість проявляла патогенні властивості. Разом

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

з цим відбувається зменшення кількості *Bacillus cereus* та *Aspergillus sp.* до 10^3 КУО/мл змиву з рани. Епідермальний стафілокок виділяється на рівні попередньої серії, проте наявність сапрофітних мікроорганізмів не є свідченням бактерійних ускладнень ранового процесу. Зростання активності місцевого захисту призводить до зникнення патогенних *S. saprophyticus*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* та *P. aeruginosa*, а також зменшення кількості *E. coli* до менше ніж 90 КУО/мл змиву з поверхні рани. Забруднення поверхні рани кишковою паличкою ймовірно носить фекальний характер і у даному випадку він не досягає клінічно-вираженого значення. Кількість *Candida sp.* перевищує дані контрольної групи тварин, проте також знаходиться на рівні нижчому від порогового – $\leq 10^2$ КУО/мл.

Закриття поверхні рани сітчастими гідрогелевими засобами та поліуретановою губкою призводить до покращення мікробного пейзажу рани порівняно з контр-

олем та попередньою експериментальною групою. Так, відбувається значне зменшення кількості стрептококів – до $\leq 10^2$ КУО/мл при збереженні кількості стафілококів на рівні попередньої серії, що може бути обумовлене антагоністичними взаємодіями між зазначеними таксономічними групами. Така картина характерна для збережених механізмів локального імунного захисту, який є результатом створення оптимального мікрооточення в рані. При цьому відбувається значне зменшення кількості патогенних форм стафілококів і стрептококів, що також є показником активності імунних захисних механізмів в рані. Відбувається зникнення *Aspergillus sp.*, які знаходились як у контролі, так і при застосуванні комбінованих гідрогелевих та сорбуючих засобів. *S. saprophyticus*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *E. coli* та *P. aeruginosa* в рані не виявляються. Значно зменшується також кількість грибів, не перевищуючи 90 КУО/мл.

Таблиця 1

Кількісний та якісний склад мікрофлори рани щурів на 7-у добу спостереження

Мікроорганізм	Контроль	Гідрогелеві монопокриття	Гідрогелеві сітчасті покриття та поліуретанові губки
<i>Staphylococcus sp.</i>	$\leq 10^6$	$\leq 10^5$	$\leq 10^5$
<i>Streptococcus sp.</i>	$\leq 10^7$	$\leq 10^5$	$\leq 10^2$
<i>Bacillus cereus</i>	$\leq 10^5$	$\leq 10^3$	$\leq 10^2$
<i>Aspergillus sp.</i>	$\leq 10^4$	$\leq 10^3$	0
<i>S. epidermidis</i>	$\leq 10^2$	$\leq 10^2$	$\leq 10^2$
<i>S. saprophyticus</i>	≤ 90	0	0
<i>S. pyogenes</i>	≤ 70	0	0
<i>E. coli</i>	$\leq 10^3$	≤ 90	0
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 60	0	0
<i>Candida sp.</i>	≤ 80	$\leq 10^2$	≤ 90

На 14-у добу спостереження у тварин контрольної серії відмічається зменшення кількості в рані стафілококів та стрептококів до рівня 10^5 та 10^6 КУО/мл змиву при збереженні їх патогенних властивостей. При цьому необхідно зазначити, що дана кількість мікроорганізмів перевищує поріг і може спричинити інфекційні ускладнення, включаючи сепсис. *Bacillus cereus* та *Aspergillus sp.* знаходяться на рівні 10^5 та 10^4 КУО/мл, що також є значною кількістю. Через 14 днів зникають *S. saprophyticus*, *P. aeruginosa* та зменшується рівень *S. saprophyticus* до 90 КУО/мл, що свідчить про розгортання регенераційних процесів та зміцнення механізмів місцевого імунітету. Кількість кишкової палички складає 10^2 КУО/мл, що свідчить про їх фекальне походження та недостатній імунний захист. Характерним є зростання кількості грибів роду *Candida* до 10^2 КУО/мл, що може бути наслідком зменшення кількості бактерій на фоні зменшеного локального імунітету (табл. 2).

Проведення ранньої некректомії з використанням гідрогелевих монопокриттів призводить до значного зменшення мікробної контамінації поверхні опікової рани на 14-у добу. Так, в змивах виявляється значно менша кількість стафілококів та стрептококів, кількість яких не перевищує 10^4 КУО/мл. При цьому зазначені мікроорганізми майже не виявляють патогенних властивостей, що свідчить про значне підвищення локальних захисних механізмів. Кількість *Bacillus cereus* та *Aspergillus* становить 10^3 та 10^2 КУО/мл змиву, що є значно менше як за показники контролю, так і за попередній термін спостереження, що свідчить про очищення рани та зміцнення захисних механізмів. Повністю зникають *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *E. coli* та *P. aeruginosa* та значно зменшується рівень *Candida sp.* до 80 КУО/мл. Кількість *S. epidermidis*, яка становить 10^2 КУО/мл, є нормальним показником для поверхні шкіри щура.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Кількісний та якісний склад мікрофлори рани щурів на 14-у добу спостереження

Мікроорганізм	Контроль	Гідрогелеві монопокриття	Гідрогелеві сітчасті покриття та поліуретанові губки
<i>Staphylococcus sp.</i>	$\leq 10^5$	$\leq 10^4$	$\leq 10^3$
<i>Streptococcus sp.</i>	$\leq 10^6$	$\leq 10^3$	≤ 90
<i>Bacillus cereus</i>	$\leq 10^3$	$\leq 10^3$	≤ 90
<i>Aspergillus sp.</i>	$\leq 10^3$	$\leq 10^2$	0
<i>S. epidermidis</i>	$\leq 10^2$	$\leq 10^2$	$\leq 10^2$
<i>S. saprophyticus</i>	≤ 90	0	0
<i>S. pyogenes</i>	0	0	0
<i>E. coli</i>	$\leq 10^2$	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0
<i>Candida sp.</i>	$\leq 10^2$	≤ 80	0

Через 14 днів у тварин, яким для лікування рани використовували сітчасті гідрогелеві покриття та адсорбуючі поліуретанові засоби, відмічається майже повна нормалізація мікробного пейзажу, що є необхідною умовою нормального перебігу репаративних процесів. Так, на поверхні рани зберігаються незначна кількість стафілококів без ознак патогенних властивостей та стрептококи, кількість яких не перевищує 90 КУО/мл. У такій же кількості зберігаються *Bacillus cereus*, проте вони не мають можливості ініціювати запальний процес. У кількості 10^2 КУО/мл зберігається *S. epidermidis*, що також є нормальним показником мікрофлори шкіри щура.

В контрольній серії тварин на 21-у добу спостереження, незважаючи на майже повне закриття дефекту,

встановлена значна мікробна контамінація поверхні рани. Порівняно з попереднім терміном спостереження відмічається зменшення кількості стафілококів до 10^3 КУО/мл, проте цей рівень перевищує поріг (табл. 3). Порівняно з попереднім терміном спостереження немає патогенних форм мікроорганізмів, що є сприятливим прогностичним критерієм. Рівень стрептококів та *Bacillus cereus* не перевищує поріг і становить 10^2 КУО/мл, також до 80 КУО/мл зменшується кількість *Aspergillus sp.* Патогенні мікроорганізми в рані не виявляються, окрім кишкової палички, кількість якої становить 70 КУО/мл. На рівні 10^2 КУО/мл залишається кількість грибів роду *Candida*, що свідчить про зниження локальних захисних механізмів.

Таблиця 3

Кількісний та якісний склад мікрофлори рани щурів на 21-у добу спостереження

Мікроорганізм	Контроль	Гідрогелеві монопокриття	Гідрогелеві сітчасті покриття та поліуретанові губки
<i>Staphylococcus sp.</i>	$\leq 10^3$	$\leq 10^2$	≤ 80
<i>Streptococcus sp.</i>	$\leq 10^2$	0	0
<i>Bacillus cereus</i>	$\leq 10^2$	≤ 90	0
<i>Aspergillus sp.</i>	≤ 80	0	0
<i>S. epidermidis</i>	$\leq 10^2$	$\leq 10^2$	$\leq 10^3$
<i>S. saprophyticus</i>	0	0	0
<i>S. pyogenes</i>	0	0	0
<i>E. coli</i>	≤ 70	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0
<i>Candida sp.</i>	$\leq 10^2$	≤ 90	0

При застосуванні гідрогелевого монопокриття на 21-у добу спостереження відмічається майже повна нормалізація мікробного пейзажу поверхні шкіри тварин

– зникають стрептококи, кількість стафілококів становить лише 10^2 КУО/мл, при цьому патогенні форми відсутні. До 90 КУО/мл зменшується кількість *Bacillus cereus* та

грибів роду *Candida*. Проте слід зауважити, що кількість останніх залишається на рівні попереднього терміну спостереження. Високим є рівень нормальної мікрофлори – кількість *S. epidermidis* становить 10^2 КУО/мл змиву з поверхні рани.

Застосування сітчастого гідрогелевого покриття та поліуретанові губки для лікування опікової рани приводить до нормалізації її мікрофлори на 21-й день спостереження. На поверхні шкіри виявляються поодинокі стафілококи в кількості, що не перевищує 80 КУО/мл змиву та сапрофітні *S. epidermidis*, кількість яких зростає до 10^3 КУО/мл, що свідчить про відсутність пригнічуючої дії на ріст нормальної мікрофлори з боку патогенної.

Висновки

1. Аналіз результатів бактеріологічних досліджень опікових ран в різних спостережуваних групах пацієнтів підтверджує високу лікувальну ефективність гідрогелевих засобів при проведенні хірургічної некректомії уражених термічним фактором шкірних покривів. Стрімке зниження показників патогенної мікробної контамінації ран у 2-й і 3-й клінічних групах відбувалось в усі дні спостережень. Важливо відмітити, що місцеве використання ранових покриттів на гідрогелевій основі не пригнічує ріст сапрофітних мікроорганізмів, що є свідченням позитивного впливу вищевказаних засобів на механізми локального імунітету.

2. Рання хірургічна ексцизія опікового струпа та закриття ран гідрогелевими пов'язками знижують контамінацію ран патогенними мікроорганізмами, створюють оптимальний мікроклімат для репаративної регенерації та оптимізують місцевий імунітет.

3. Комбіноване використання вторинного сорбуючого поліуретанового покриття та сітчастих гідрогелевих засобів сприяє активному дренажу виділень при надмірній ексудації, а відтак забезпечує адекватну санацію вогнищ інфікування уражених тканин.

Література

1. Толстов А.В. Ожоговый сепсис, диагностика, профилактика и лечение / А.В. Толстов, А.А. Филимонов, А.В. Колсанов // Актуальные вопросы военной медицины : 41-я итог. науч.-практ. конф. науч.-педагог. сост. Самарского воен.-мед. ин-та.: сб. статей. – Самара, 2008. – С. 81-84.
2. Толстов А.В. Новые подходы к диагностике, классификации и лечению генерализованной инфекции у тяжелообожженных / А.В. Толстов // Вест. Рос. Воен.-мед. акад. – 2007. – Т. 1, № 17, ч. 2. – С. 545-546.
3. A biological dressing versus 'conventional' treatment in patients with massive burns: a clinical trial / S.N. Hosseini, S.N. Mousavinasab, H. Rahmanpour, M. Fallahnezhad // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. – 2009. – Vol. 15, N 2. – P. 135-140.
4. Коваленко О.М. Вплив раннього хірургічного лікування на перебіг і наслідки опікової хвороби у дорослих: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.М. Коваленко. – Київ, 2002. – 28 с.

5. Алексеев А.А. Актуальные вопросы организации и состояние медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации / А.А. Алексеев, В.А. Лавров // II съезд комбустиологов России, 2-5 июня 2008 г.: сб. науч. тр. – Москва, 2008. – С. 3-5.

6. Ожоги. Интенсивная терапия: учебное пособие для вузов / [И.П. Назаров, В.А. Мацкевич, Ж.Н. Колегова и др.]. – Красноярск: Феникс, 2007. – 415 с.

7. Комаров П.Д. Гемодинамика у шахтеров с тяжелой механической травмой / П.Д. Комаров, В.В. Мороз, Ю.А. Чурляев // Общая реаниматология. – 2007. – № 4. – С. 7-10.

8. Хушгадамов З.К. Сосудисто-тканевые изменения внутренних органов при ожогах / З.К. Хушгадамов, Х.М. Мирзоев // Таджикский институт последипломного образования: сб. тр. науч.-практ. конф. – 2010. – С. 18-20.

9. Применение энтеросорбции для профилактики аутоиммунных процессов у больных с тяжелыми ожогами / Б.С. Шейман, О.И. Осадчая, Г.М. Боярская, Н.А. Волошина // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 3-4. – С. 36-39.

10. Ожоговая интоксикация: патогенез, клиника, принципы лечения / [Г.П. Козинец, С.В. Слесаренко, А.П. Радзиховский и др.]. – К.: МЕДпресс-информ, 2005. – 184 с.

11. Шерстобитов А.В. Состояние центральной гемодинамики и транспорта кислорода у шахтеров при тяжелой термической травме: дисс. ... канд. мед. наук / А.В. Шерстобитов. – Москва, 2009. – 135 с.

12. Система комплексного лікування опікової хвороби з метою профілактики ранових ускладнень при хірургічному відновленні шкірного покриву / [О.В. Шаповал, Ю.І. Ісаєв, Т.Г. Григор'єва та ін.] // Наук. вісн. Ужгородського університету. Серія "Медицина". – 2006. – Вип. 27. – С. 73-79.

13. Нагайчук В.І. Раннє оперативне лікування хворих з поверхневими опіками / В.І. Нагайчук // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 48-50.

14. Бігуняк В.В. Термічні ураження / В.В. Бігуняк, М.Ю. Повстанний. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 196 с.

15. Шаповал О.В. Летальність хворих на опікову хворобу: функціональний аналіз передумов інфузійного лікування / О.В. Шаповал // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2003. – № 1. – С. 370-375.

16. Hydrogen peroxide resolves neutrophilic inflammation in a model of antigen-induced arthritis in mice / F. Lopes, F.M. Coelho, V.V. Costa et al. // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 10, N 2. – P. 169-172.

17. Opanan S. Clinical effectiveness of alginate silver dressing in outpatient management of partial-thickness burns / S. Opanan, P. Muangman, N. Namviriyachote // Int. Wound J. – 2010. – Vol. 7, N 6. – P. 467-471.

18. Park J.B. Healing of extraction socket grafted with deproteinized bovine bone and acellular dermal matrix: histomorphometric evaluation / J.B. Park // Implant. Dent. – 2010. – Vol. 19, N 4. – P. 307-313.

19. Regas F.C. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model / F.C. Regas, H.P. Ehrlich // J. Trauma. – 1992. – Vol. 32, N 5. – P. 557-563.

20. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / А.С. Лабинская. – М., 1972. – С. 185-192.

21. Экология микроорганизмов человека / [О.В. Бухарин, А.В. Вальшев, Ф.Г. Гильмутдинова и др.]. – Екатеринбург: УРО РАН, 2006. – 480 с.

22. Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія (підручник) // В.П. Ширококов, Н.О. Виноград та ін. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 951 с.

23. Методы исследования в микробиологии: учеб.-метод. пособие / [Ж.Г. Шабан и др.]. – Минск: БГМУ, 2010. – 179 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

STUDY OF EARLY SURGICAL TREATMENT WITH DRUGS AND HYDROGEL REGENERATIVE SORBENT SPONGE MATERIALS INDICATORS MICROBIAL CONTAMINATION SCIENCES

A.O. Kovalchuk

SUMMARY. In this work the dynamics of changes in microbial contamination experimental burn wounds in rats during early necrosectomy burn scab wound clo-

sure and subsequent modern hydrogel bandages and Sorbent sponged means. Experimentally proved that the combined use of recycled sorbent polyurethane coating and hydrogel cross-linked assets at the early stages of surgical treatment of animals reduces contamination by pathogenic microorganisms, creates an optimum microclimate for reparative regeneration and optimizes local immunity in burn wounds.

Key words: burns, microflora, regeneration, immunity.

Отримано 7.03.2015 р.

© Ковальчук Л.Й., Мокієнко А.В., Мельник Л.П., 2015
УДК 613.32:614.445 (477.74)

Л.Й. Ковальчук, А.В. Мокієнко, Л.П. Мельник

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТАМІНАЦІЇ ВОДИ ПОВЕРХНЕВИХ ВОДОЙМ УКРАЇНСЬКОГО ПРИДУНАВ'Я НАЙПРОСТІШИМИ І ГЕЛЬМІНТАМИ

Одеський національний медичний університет, Український НДІ медицини транспорту,
Одеський обласний лабораторний центр держсанепідемслужби України

Представлено результати санітарно-паразитологічних досліджень води поверхневих водойм Українського Придунав'я. Встановлено високий відсоток (60 %) контамінації води ооцистами *Cryptosporidium* spp. як ознаки наявності персистуючих джерел забруднення. Висловлено думку щодо антропогенності такого забруднення неочищеними стічними водами, носійства ооцист *Cryptosporidium* spp. населенням, необхідності верифікації цих збудників при гастроентероколітах нез'ясованої етіології. Обґрунтована необхідність оптимізації знезараження води та проведення систематичного санітарно-паразитологічного моніторингу води із застосуванням сучасних методів досліджень.

Ключові слова: поверхневі водойми, контамінація, найпростіші, гельмінти, Українське Придунав'я.

З кожним роком проблема забруднення поверхневих водойм України збудниками паразитарних захворювань і гельмінтозів набуває все більшої актуальності. Наприклад, за даними В.С. Борисенко із співавт. (2009) [1], на території обслуговування СЕС Придніпровської

залізниці за 2001-2007 рр. 20,6 % проб води були позитивними.

Результати досліджень проб води поверхневих водойм 1-ої і 2-ої категорії на наявність ооцист криптоспоридій у м. Одесі та Одеській області за 2000-2004 рр. свідчать про виявлення цих біологічних контамінантів в 1 пробі з 7 і в 6 з 69 проб відповідно [2].

Незважаючи на актуальність проблеми, яка обґрунтована у Керівництві ВООЗ [3], проаналізована у розділі монографії [4] та окремих публікаціях [5-8], санітарно-паразитологічних досліджень води, зокрема води поверхневих водойм, вкрай мало.

Українське Придунав'я, а це південні райони Одеської області (Ізмаїльський, Ренійський, Кілійський, Болградський, Татарбунарський), належить до депресивних регіонів України. Раніше конспективно зазначалось, що водні об'єкти даного регіону потерпають від надмірного антропогенного навантаження, що несприятливо позначається на якості питної води, яка споживається населенням [9, 10]. Однак слід зазначити, що одночасні санітарно-паразитологічні дослідження рівнів забруднення найпростішими і гельмінтами води

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

поверхневих водойм цього регіону та їх порівняння з відповідними ретроспективними даними раніше не проводились.

Таким чином, мета даної роботи полягала у характеристиці контамінації поверхневих водойм Українського Придунав'я найпростішими і гельмінтами.

Матеріали і методи

У роботі застосовували бібліометричні, санітарно-паразитологічні та аналітичні методи досліджень.

Зразки води поверхневих водойм Українського Придунав'я об'ємом 15 дм³ відбирали 23, 24 липня 2014 р. (табл. 1).

Таблиця 1

Місця відбору проб води поверхневих водойм Українського Придунав'я

№	Найменування водного об'єкту	Найменування та місце розташування пунктів спостережень (створів)
1	р. Дунай	163 км від гирла ріки, м. Рені, кордон з Румунією
2	р. Дунай	94 км від гирла, м. Ізмаїл, питний водозабір
3	р. Дунай	48 км від гирла, м. Кілія, питний водозабір
4	р. Дунай	20 км від гирла, м. Вилкове, питний водозабір
5	оз. Кагул	ГНС Нагірне; відстань від с. Нагірне Ренійського району – 3 км
6	оз. Ялпуг	Болградський питний водозабір, с. Оксамитне Болградського району
7	оз. Ялпуг	с. Нова Некрасівка Ізмаїльського району
8	оз. Катлабух	НС-2 Суворовської ЗС, Ізмаїльський район
9	оз. Катлабух	ГНС Кірова
10	оз. Китай	Червоноярська ГНС; відстань від с. Червоний Яр Кілійського району – 3 км
11	оз. Китай	Василівська ГНС
12	р. Ялпуг	впадає в оз. Ялпуг; 5,4 км від гирла; с. Табаки Болградського району, кордон з Молдовою
13	р. Карасулак	впадає в оз. Ялпуг; 3,3 км від гирла по руслу ріки; с. Криничне Болградського району
14	р. Єніка	впадає в оз. Катлабух; 0,1 км від гирла по руслу ріки, с. Першотравневе Ізмаїльського району
15	Зрошувальний канал р. Дунай–оз. Сасик	1,2 км від ріки по руслу каналу, а/д міст

Дослідження паразитарної і гельмінтної контамінації води поверхневих водойм проводили згідно з вимогами відповідного методичного документа [11].

Результати досліджень та їх обговорення

Результати досліджень представлені у табл. 2.

Таблиця 2

Результати санітарно-паразитологічного дослідження води поверхневих водойм Українського Придунав'я

№	Яйця гельмінтів /1 дм ³	Патогенні кишкові найпростіші / 1 дм ³	Ооцисти <i>Cryptosporidium spp.</i> /1 дм ³
1	не визначено	не визначено	до 5
2	не визначено	не визначено	не визначено
3	не визначено	не визначено	до 5-10
4	не визначено	не визначено	не визначено
5	не визначено	до 10 <i>Entamoeba coli</i>	до 30
6	не визначено	не визначено	до 5
7	не визначено	не визначено	не визначено
8	не визначено	не визначено	до 50
9	не визначено	не визначено	до 80
10	до 10 <i>Ascaris lumbricoides</i>	не визначено	до 10
11	не визначено	не визначено	до 20
12	не визначено	не визначено	до 20
13	не визначено	не визначено	не визначено
14	не визначено	не визначено	не визначено
15	не визначено	не визначено	не визначено

Інтерпретацію отриманих результатів доцільно проводити у порівнянні із раніше опублікованими даними.

Так, за період 2000-2011 рр. лабораторією медичної паразитології Одеської обласної СЕС усього проаналі-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

зовано 528 зразків води поверхневих водойм Одеської області, із них 94 позитивних (17,8 %). При цьому автори звернули увагу на досить високий відсоток позитивних знахідок для ооцист *Cryptosporidium spp.* (27,9 %), незважаючи на застосування недостатньо чутливого методу виявлення збудників (Кримська росинка) [6-8].

Результати виявлення збудників паразитарних захворювань і гельмінтозів у воді лиманів і озер Одеської області за 2000-2011 рр. показують: із загального числа (91 проба води) 18 (19,8 %) були позитивними, а з 364 аналізів (91 на 4 види збудників) – 26 (7,1 %). І в цьому випадку превальювали ооцисти *Cryptosporidium spp.*, а також *Entamoeba coli* (по 7 знахідок) [6-8].

У результаті дослідження проб ropy і лікувальних грязей (пелоїдів) Шаболатського (Будакського) лиману (Білгород-Дністровський район Одеської області) встановлена наявність у пелоїдах яєць *Ascaris lumbricoides* (50 в 1 кг зразка) і онкосфер теніїд (50 в 1 кг зразка); у ropy – ооцист *Cryptosporidium spp.* (1 в 25 дм³ ropy) [12].

Аналіз показує наявність контамінації води поверхневих водойм у першу чергу ооцистами *Cryptosporidium spp.*, яка у нашому випадку набуває неабиякої значущості: 9 із 15 зразків (тобто 60 %) містили у тій чи іншій мірі ці небезпечні збудники. Звертає також увагу одночасна контамінація води оз. Ялпуг (зразок № 5), яке є джерелом водопостачання м. Болград, цистами *Entamoeba coli* та ооцистами *Cryptosporidium spp.* Зважаючи, що технологія очищення та знезараження води із цього джерела застаріла (фільтрування та хлорування) [13], високу резистентність збудників паразитарних захворювань до хлору, цілком слушним є занепокоєння стосовно можливості контамінації питної води, яка споживається населенням, даними збудниками.

На наш погляд, цей аналіз був би неповним без врахування чутливості методів ідентифікації збудників паразитозів і гельмінтозів. Очевидно, що метод їх виявлення, який зазначено у даній роботі та вищевказаних публікаціях [2, 4-8, 12], не відповідає сучасним вимогам. Наприклад, імунофлюоресцентна детекція [14] дає можливість правильної ідентифікації зображень ооцист в 81-97 % зразків; метод клітинних культур [15] показав наявність інфекційних ооцист *S. parvum* в 40 % дезінфікованих стічних вод, що скидаються (у середньому 7 ооцист/100 л); метод Gelman Envirochek (HV) [16] створив можливість виділення ооцист криптоспоридій із 36-75 % зразків малоконтамінованих вод; метод зворотної транскриптази полімеразної ланцюгової реакції (RT-PCR) дозволив виявити ооцисти криптоспоридій у 100, 66,7 і 50 % зразків очищеної води з різних точок відбору [17].

Висновки

1. Високий відсоток (60 %) контамінації води поверхневих водойм Українського Придніпров'я ооцистами *Cryptosporidium spp.* свідчить про наявність персистуючих джерел забруднення, що потребує проведення заходів щодо їх виявлення та усунення.

2. Слід вважати цілком вірогідним антропогенність такого забруднення неочищеними стічними водами, що, своєю чергою, є ознакою носійства ооцист *Cryptosporidium spp.* населенням, яке проживає у цьому регіоні. Тому певна частка гастроентероколітів нез'ясованої етіології може викликатися саме цими збудниками, яких необхідно верифікувати у таких випадках.

3. Зважаючи, що частина поверхневих водойм цього регіону використовуються як джерела централізованого господарсько-питного водопостачання, слід вважати за необхідне впровадження більш ефективних, порівняно з хлором, засобів знезараження води, наприклад діоксиду хлору.

4. Є необхідним проведення систематичного санітарно-паразитологічного моніторингу забруднення найпростішими і гельмінтами води поверхневих водойм Українського Придніпров'я із застосуванням сучасних методів досліджень.

Література

1. Санитарно-паразитологический мониторинг в Днепропетровской области / [В.С. Борисенко, О.П. Борисенко, Н.А. Романюха и др.] // Матер. наук.-практ. семінару «Паразитарні інвазії та їх профілактика», 2-3 липня 2009 р. – Харків, 2009. – С. 32-33.
2. До питання про гігієнічну значущість контамінації води ооцистами криптоспоридій / [А.В. Мокиєнко, Л.І. Засипка, Н.І. Бешко та ін.] // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України: 36. тез доповідей наук.-практ. конф. – Київ, 2005. – С. 177-178.
3. Guidelines for drinking water quality. – The 4th ed. – Recommendations. – World Health Organisation. – Geneva, 2011. – Vol. 1. – 541 p.
4. Вода и водно-обусловленные инфекции / А.В. Мокиєнко, А.И. Гоженко, Н.Ф. Петренко, А.Н. Пономаренко. – Одесса: ООО «РА «АРТ-В», 2008. – Т. 2. – 288 с.
5. Мокиєнко А.В. Паразитарные контаминанты питьевой воды: оценка риска и методов обеззараживания / А.В. Мокиєнко, Н.Ф. Петренко, А.И. Гоженко // Питьевая вода. – 2008. – № 1 (43). – С. 2-13.
6. Характеристика загрязнения воды открытых водоемов Одесской области простейшими и гельминтами / [А.В. Мокиєнко, Л.И. Засыпка, Н.Д. Вегержинская и др.] // Актуальні питання організації лабораторного бактеріологічного контролю та медичної паразитології: Матеріали наради-семінару 12-13 вересня 2012 р., м. Іллічівськ. – С. 106-107.
7. Характеристика загрязнения лиманов (озер) Одесской области кишечными вирусами, простейшими и гельминтами / [А.В. Мокиєнко, Л.И. Засыпка, Н.Д. Вегержинская и др.] // Здоровье и окружающая среда [Электронный ресурс] : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр гигиены, Бел. науч. о-во гигиенистов; редкол.: Л.В. Половинкин

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(гл. ред.). – Вып. 21. – Электрон. дан. – Минск : ООО «Смэлток», 2012. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 129-134.

8. Характеристика контаминации воды открытых водоемов Одесской области простейшими и гельминтами / [А.В. Мокиенко, Л.И. Засыпка, Н.Д. Вегержинская и др.] // Профілактична медицина. – 2012. – № 3-4 (19). – С. 61-64.

9. Топчієв О.Г. Одещина у складі євро регіону «Нижній Дунай»: пріоритети загальнодержавної та регіональної політики у прикордонному співробітництві / О.Г. Топчієв // Актуальні проблеми державного управління. – 2000. – Вип. 3. – С. 91-101.

10. Ковальчук Л.Й. Стратегія і тактика санітарно-гігієнічних та медико-екологічних досліджень Українського Придніав'я / Л.Й. Ковальчук, Н.Н. Надворний // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2013. – № 4 (34). – С. 32-36.

11. Санітарно-паразитологічні дослідження води питної: Методичні вказівки МВ 10.10.2.1-076-00 від 09.11.2000 р. – 17 с.

12. Причерноморские лиманы: гигиенические и медико-экологические аспекты сохранения природных лечебных ресурсов / Под ред. А.В. Мокиенко, Е.М. Никипеловой, К.Д. Бабова. – Одесса, ТЭС, 2012. – 274 с.

13. Петренко Н.Ф. Гігієнічна оцінка застосування діоксиду хлору для знезаражування води із поверхневих джерел / Н.Ф. Петренко // Вісник морської медицини. – 2002. – № 1 (17). – С. 84-90.

14. Detection of infectious *Cryptosporidium* oocysts by cell culture immunofluorescence assay: Applicability to environmental Samples / [F.M. Schets, G.B. Engels, M. During et al.] // Applied and Environmental Microbiology. – 2005. – Vol. 71, N 11. – P. 6793-6798.

15. Infectious *Cryptosporidium parvum* oocysts in final reclaimed effluent / [A.L. Gennaccaro, M.R. McLaughlin, W. Quintero-Betancourt et al.] // Applied and Environmental Microbiology. – 2003. – Vol. 69, N 8. – P. 4983-4984.

16. DiGiorgio C.L. *Cryptosporidium* and *Giardia* recoveries in natural waters by using environmental protection agency method 1623 / C.L. DiGiorgio, D.A. Gonzalez, C.C. Huitt // Applied and Environmental Microbiology. – 2002. – Vol. 68, N 12. – P. 5952-5955.

17. Ali M.A. Detection of enteric viruses, *Giardia* and *Cryptosporidium* in two different types of drinking water treatment facilities / M.A. Ali, A.Z. Al-Herrawy, S.E. El-Hawaary // Water Research. – 2004. – Vol. 38, N 18. – P. 3931-3939.

CHARACTERISTICS OF UKRAINIAN DANUBE AREA SURFACE WATER SOURCES CONTAMINATION WITH PROTOZOAIRES AND HELMINTS

L.Yo. Kovalchuck, A.V. Mokiienko, L.P. Melnyk

SUMMARY. The results of sanitary-and-parasitological investigation of Ukrainian Danube area surface water sources are given in the work presented. A high percentage (60 %) of the water contamination by oocysts *Cryptosporidium* spp. Has been revealed. It is the sign of persisting sources of contamination presence. The authors suppose that this contamination is of anthropogenic nature, e.g. non-purified water wastes, oocysts *Cryptosporidium* spp. carrier state in general population, necessity of verification of these pathogens at gastroenteritis of unclear etiology. The necessity of water disinfection improvement and its constant sanitary monitoring on the basis of modern methods is substantiated.

Key words: surface water source, contamination, protozoaires, helminths, Ukrainian Danube area.

Отримано 18.03.2015 р.

© Захарчук О.І., Пішак В.П., Кривчанська М.І., Миронюк М.Б., 2015
УДК 616.995.132.8-036.22

О.І. Захарчук, В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, М.Б. Миронюк

ПОШИРЕНІСТЬ ДЕЯКИХ ГЕЛЬМІНТОЗІВ У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

Буковинський державний медичний університет, головне управління Держсанепідслужби у Чернівецькій області

Досліджено екологічні та епідеміологічні особливості аскаридозу, ентеробіозу та трихоцефальозу в різних регіонах Чернівецької області за 2013 р. та перше півріччя 2014 р. Висока захворюваність на гельмінтози зумовлюється низькою дегельмінтизацією населення та тварин, збільшенням кількості домашніх тварин,

забрудненням навколишнього середовища стічними водами, які містять яйця глистів, відсутністю цілеспрямованої пропаганди щодо дотримання гігієнічних норм, міграцією населення та поширенням туризму у Чернівецькій області, вкрай низькою інформованістю про сучасні методи діагностики гельмінтозів (послу-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ги місцевих лабораторій), не завжди своєчасним та адекватним лікуванням.

Ключові слова: гельмінтози, Чернівецька область, діагностика, методи дослідження, профілактика.

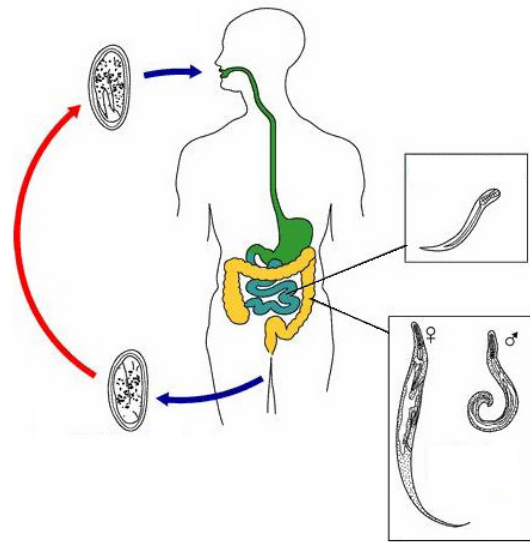
За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, третє місце в світі серед інфекційних хвороб займають кишкові гельмінтози. Поширеність гельмінтозів на Буковині залишається актуальною, вона повинна вирішуватися комплексно, доступними методами діагностики, своєчасним та ефективним лікуванням. Це особливо гостро відчувається сьогодні, левову частку гельмінтозів, виявлених в Україні, становлять гельмінти, які можуть бути виявлені самим хворим (аскарида людська, гострики). Недостатня освіченість, слабка пропаганда здорового способу життя серед різних верств населення, поширеність домашніх тварин, недотримання санітарно-гігієнічних та екологічних норм (стан води, повітря, ґрунтів), несвоєчасне звернення до лікаря-гельмінтолога та багато інших проблем сприяють поширеності гельмінтозів у людини.

Гельмінтози, спричинені паразитами людини, які належать до типу Круглі черви, носять назву нематодози. Для виявлення дорослих форм, їх фрагментів, личинок, яєць досліджують кал, сечу, мокротиння, дуоденальний вміст, кров тощо. Зареєстровано понад 20 паразитарних хвороб шлунково-кишкового тракту. Серед них найчастіше трапляються ентеробіоз, аскаридоз, трихоцефаліоз.

Ентеробіоз – паразитарне захворювання, переважно поширене серед дітей. Викликається гостриками (*Enterobius vermicularis*). Самець паразита сягає в довжину 2-5 мм, а самки – 9-12 мм. Вони паразитують у нижніх відділах тонкої кишки, зрідка товстої кишки. Запліднені жіночі особини відкладають в ділянці ануса яйця неправильної овальної форми, які там же і дозрівають (мал. 1). При розчухуванні та недотриманні правил особистої гігієни яйця потрапляють в рот і проковтуються. Через два тижні вони досягають у тонкій кишці статеві зрілості. Після запліднення самці гинуть, а самки відкладають близько 12 000 яєць. Джерелом зараження є хвора людина.

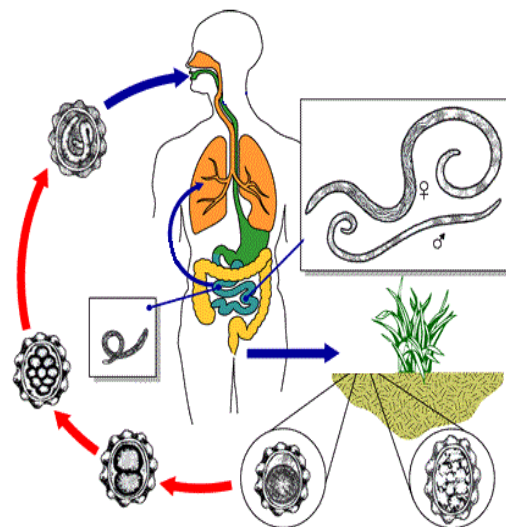
Клінічна картина захворювання характеризується зниженням апетиту, колькоподібними болями в навколопупковій ділянці, переймоподібними болями вздовж товстої кишки, свербіжем, переважно вночі, у ділянці ануса. При дотриманні правил особистої гігієни та використанні медичних препаратів і народної медицини хвороба поступово ліквідується.

Аскаридоз. Цей паразитоз також спостерігається переважно в дитячому віці. Збудник його – аскарида людська (*Ascaris lumbricoides*). Самки досягають



Мал. 1. Життєвий цикл гострика.

довжини 25-40 см, самці – 15-25 см. З кишечника людини яйця потрапляють в ґрунт, дозрівають при температурі вище 20 °С за 10-15 діб. Разом з немитими фруктами та овочами або брудними руками вони переносяться в рот. У кишечнику з яєць вилуплюються личинки, які проникають через стінки кишки, потрапляють в порталний кровообіг і досягають печінки, а звідти через нижню порожнисту вену – в загальну кровоносну систему. У легенях личинки викликають появу еозинофільних інфільтратів. Після такого періоду розвитку личинки разом з секретом дихальних шляхів знову проковтуються і потрапляють в кишечник, де розвиваються дорослі (зрілі) паразити. Цикл розвитку від попадання яєць в рот до повної статевої зрілості триває від 60 до 75 діб (мал. 2).

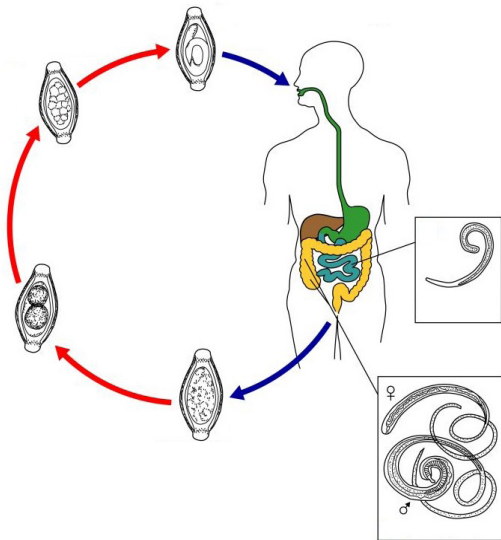


Мал. 2. Життєвий цикл аскариди.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічна картина. У фазі міграції личинок в легенях настає кашель, задишка та кровохаркання. Рентгенологічним обстеженням у легенях можна виявити інфільтрати. Кишкова форма паразитозу розвивається зі слабкою симптоматикою: відсутність апетиту, невротичні прояви, порушення сну. Для встановлення діагнозу (в кишковій фазі) важливо у випорожненнях виявити яйця гельмінта, дорослих особин, або їх фрагменти. Перебіг хвороби загрозливий ускладненнями: кишкова непрохідність, перитоніт, заповзання дорослих форм у дихальні шляхи, що може призвести до асфіксії, механічна жовтяниця тощо.

Трихоцефальоз. Викликається збудником *Trichiurus trichiura*. Статевозрілі паразити живуть у товстій кишці (їх розміри до 5 см), передня частина становить більше половини від загальної довжини тіла. Задній кінець, навпаки, короткий і товстий. Самки відкладають від 100 до 3500 незрілих яєць за добу. З недотриманням правил особистої гігієни останні потрапляють в організм, накопичуються в кишечнику, де надалі розвиваються до личинок, занурюються в поверхневі шари слизової оболонки органа і ушкоджують її. Зауважимо, що волосоголовець паразитує тільки в тілі людини. Основним джерелом живлення для нього служать клітини слизової оболонки кишечника і кров (мал. 3).



Мал. 3. Життєвий цикл волосоголовця.

Клінічна картина. Трихоцефальоз супроводжується невротичними явищами і диспепсичним синдромом. Симптоми трихоцефальозу поступово прогресують протягом декількох років, що свідчить про хронічний перебіг хвороби. Небезпека трихоцефальозу полягає в тому, що середня тривалість життя його збудників становить 5-6 років. Протягом усього цього терміну паразити

ушкоджують кишечник, що негативно впливає на роботу інших систем і органів. Діагностика трихоцефальозу передбачає лабораторне дослідження калу на наявність в ньому яєць гельмінтів. Скупчення зрілих особин можна виявити при ректороманоскопії.

Мета роботи – дослідити поширеність аскаридозу, ентеробіозу та трихоцефальозу на Буковині в 2013 р. та першому півріччі 2014 р.

Пацієнти і методи

У паразитологічних лабораторіях Чернівецької обласної СЕС, м. Чернівці та районів області обстежено 1011 пацієнтів за загальноприйнятими методиками.

Результати досліджень та їх обговорення

При проведенні порівняльного аналізу паразитарної захворюваності серед населення Чернівецької області у 2013 р. та за перше півріччя 2014 р. (табл. 1) спостерігається чітка тенденція до загального зростання показників як інтенсивності, так й екстенсивності інвазії за всіма паразитозами. Зокрема, особливе занепокоєння викликає різке зростання за останні 6 міс. захворюваності на аскаридоз (1387 випадків за 6 міс. 2014 р, проти 1094 – за 2013 р., +30 %. Також зросла кількість зареєстрованих випадків ураження населення волосоголовцем. Так, у 2013 р. на теренах Буковини зареєстровано 42 випадки трихоцефальозу, а в 2014 р. за останні 6 міс. захворюваність сягнула 44 випадків (4,86 проти 4,66 на 100 тис. населення у минулому році). Рівень зростання захворюваності на ентеробіоз по районах та у цілому по області також має позитивну динаміку. Тільки за перше півріччя 2014 р. в області спостерігалось 352 випадки ураження населення гостриками, а за попередній 2013 р. зареєстровано 326 випадків. За період 6 міс. 2014 р. показник ураження населення на ентеробіоз становить 38,88 на 100 000 населення проти 36,15 за 2013 рік. Якщо динаміка зростання захворюваності на ентеробіоз буде тривати такими ж темпами до кінця року, то ми зможемо спостерігати досить негативну картину щодо паразитологічної ситуації з ентеробіозу в Чернівецькій області.

Аналізуючи картину захворюваності на основні паразитози в районах області, особливої уваги вимагають Хотинський, Герцаївський, Новоселицький та Вижницький райони. Так, у Хотинському районі суттєво зросли показники паразитарної ураженості на аскаридоз (147 випадків у поточному році проти 78 у 2013 р.; 231,07 проти 121,00 на 100 000 населення), а за перше півріччя 2014 р. в районі зареєстровано 41 випадок ентеробіозу (за 2013 рік – 24 випадки), відповідно 64,45 проти 37,23 на 100 000 за минулий рік. Ураження населення Герцаївського району на аскаридоз у 2014 р. сягнуло 228,28 на 100 000, порівняно з 2013 р. (162,43)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

відбулося зростання у 1,4 раза (75 випадків за 6 міс. поточного року проти 53 за попередній рік). Захворюваність на ентеробіоз також суттєво зросла (з 5 хворих у 2013 р. до 9 – у 2014 р., відповідно 22,39 на 100 000 проти 15,32 у 2013 р.). Майже в 1,8 разу спостерігається зростання захворюваності на аскаридоз у Новоселицькому районі (65 випадків за перше півріччя 2014 р. проти 37 випадків за 2013 р.). Ентеробіоз у цьому районі досить суттєво прогресує і вже за 6 міс. 2014 р. зареєстровано 11 випадків ураження населення *Enterobius vermicularis*, а

за весь попередній 2013 р. у районі спостерігалось лише 4 випадки даної інвазії. У Вижицькому районі захворюваність на аскаридоз за період першого півріччя 2014 р. зросла у 1,5 разу (74 випадки проти 48, відповідно 132,97 проти 86,36 на 100 000 населення). Щодо ентеробіозу, то за перше півріччя 2014 у районі вже зареєстровано 11 випадків даної нозології, а за попередній рік спостерігалось 10 зафіксованих випадків ураження населення гостриками (19,77 проти 17,99 на 100 000 населення).

Таблиця 1

Аналіз паразитарної захворюваності у 2013 р. та першому півріччі 2014 р. (все населення)

№ п/п	РАЙОНИ	Аскаридоз <i>Ascaris lumbricoides</i>					Трихоцефальоз <i>Trichiurus trichiura</i>					Ентеробіоз <i>Enterobius vermicularis</i>				
		Абс.число		На 100 тис.			Абс.число		На 100 тис.			Абс.число		На 100 тис.		
		2013	2014	2013	2014	Ріст, зниження	2013	2014	2013	2014	Ріст зниження	2013	2014	2013	2014	Ріст зниження
1	Вижицький	48	74	86.36	132.97	+ 1.5	-	-				10	11	17.99	19.77	+1
2	Герцаєвський	53	75	162.43	228.28	+1.4	2	1	6.13	3.04	- 1	5	9	15.32	27.39	+1.8
3	Глибоцький	144	138	195.98	187.24	-9.58	3	2	4.08	2.71	- 1	47	38	63.97	51.56	-1.23
4	Заставнівський	41	39	80.17	77.08	-2	-	-	-	-	-	36	26	70.39	51.38	-1.4
5	Кельменецький	41	43	96.15	102.43	+2	-	2	-	4.76	+ 2	4	11	9.38	26.20	+2.8
6	Кіцманський	124	124	177.01	178.16		3	2	4.28	2.87	- 1	14	21	19.98	30.17	+1.5
7	Новоселицький	37	65	46.18	82.15	+1.8	-	1	-	1.26	+ 1	4	11	4.99	13.90	+2.75
8	Путильський	65	44	250.50	168.37	-1.4	5	3	19.27	11.48	-2	28	13	107.91	49.75	+2.2
9	Сокирянський	25	40	45.12	72.92	+1.6	-	-	-	-	-	24	18	43.32	32.81	-1.3
10	Сторожинецький	98	125	99.70	126.31	+1.3	-	-	-	-	-	45	63	45.78	63.66	+1.4
11	Хотинський	78	147	121.00	231.07	+1.8	4	2	6.20	3.14	- 2	24	41	37.23	64.45	+1.7
12	м.Чернівці	340	473	134.84	183.07	+1.4	25	31	9.91	12.00	+12.40 %	85	90	33.71	34.83	+10.58 %
13	По області	1094	1387	121.30	153.18	+1.3	42	44	4.66	4.86	+2	326	352	36.15	38.88	+10.79 %

Поряд з тим, більш благополучними щодо паразитологічної ситуації та ураження населення паразитарними інвазіями є Заставнівський, Путильський та Глибоцький райони, де спостерігається негативна динаміка щодо паразитарної захворюваності, а основні показники мають тенденцію до зниження. У цих районах варто віддати належне органам санітарно-епідеміологічного нагляду та представникам первинної медичної ланки.

У м. Чернівці спостерігається несприятлива ситуація щодо паразитарного ураження населення. Має місце чітка позитивна динаміка зростання захворюваності на всі реєстровані паразитози, що повинно викликати суттєве занепокоєння як практичних лікарів, так і представників органів санітарно-епідеміологічного нагляду та, власне, і всього населення обласного центру. Так, тільки за перше півріччя 2014 у місті офіційно зареєстровано 473 випадки аскаридозу, а за весь 2013 рік спостерігалось 340 випадків. Зростання сягає 38,7 % (відповідно 183,7 проти 134,84 на 100 000 населення у 2013 р.). Показники

захворюваності на трихоцефальоз зросли на 12,4 % і у 2014 за перші 6 міс. вже зареєстровано 31 випадок ураження людей *Trichocephalus trichiurus*. Ураження ентеробіозом населення Чернівців зросло більше ніж на 10 % і у 2014 р. зареєстровано 90 випадків інвазії гостриків проти 85 випадків за попередній 2013 рік.

Загалом по Чернівецькій області всі реєстровані показники паразитарних івазій суттєво зростають. Зокрема, рівень захворюваності на аскаридоз за перше півріччя 2014 р. зріс на 30 % і склав відповідно 1387 випадків проти 1094 випадків за весь попередній рік (183,07 проти 134,84 на 100 000 тис. населення). Чітка тенденція щодо зростання захворюваності спостерігається і по трихоцефальозу. За 6 міс. поточного року (44 випадки) ніяк не йдуть у порівняння з 42 випадками інвазії волосоголовцем за весь попередній рік, відповідні й показники інтенсивності інвазії. У 2014 р. за період перших 6 міс. на Буковині зареєстровано 352 випадки уражень населення гостриками. За 2013 р. в області зареєстровано 326 випадків. Прогноз щодо

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

епідеміологічної ситуації до кінця поточного року залишається складним, особливо враховуючи той факт, що даний паразитоз найчастіше трапляється у дитячого населення. Є величезне поле роботи як педіатрам, так і лікарям загальної практики – сімейної медицини та спеціалістам епідеміології.

Аналіз паразитарної захворюваності у 2013 р. та за 6 міс. 2014 р. серед дітей до 17 років у Чернівецькій області (табл. 2) вказує на певні особливості порівняно з усім населенням Буковини. Однак, як і серед дорослого населення, практично у всіх районах та м. Чернівці суттєво зріс рівень реєстрованих випадків глистних інвазій. Окремі гельмінтози, що аналізуються, у декілька разів частіше трапляються і перевищують відповідні показники порівняно з попередніми роками. Зокрема, захворюваність на аскаридоз серед дитячого населення області за 6 міс. 2014 р. зросла до 1033 випадків, порівняно з 732 випадками за 2013 р., що майже у 1,4 разу більше (559,20 проти 395,89 на 100 000 тис. відповідно). У м. Чернівці за 2013 р. на аскаридоз хворіло 164 дитини, а за 6 міс. 2014 р. зареєстровано

345 випадків даного гельмінтозу (відповідно 777,78 проти 373,55 на 100 000 тис. населення). Серед районів області особливо несприятлива ситуація у Герцаївському районі (тільки за 6 міс. поточного року зареєстровано 545 випадків аскаридозу у дітей). За 2013 р. у цьому районі спостерігали 38 хворих на аскаридоз дітей. У Хотинському районі теж реєструються високі темпи зростання захворюваності на аскаридоз серед дитячого населення. Вже за 6 міс. 2014 р. у 129 дітей зареєстрований аскаридоз, а за попередній рік цей показник сягав лише 78 випадків, тобто маємо показники інвазії на 100 000 тис. населення 1026,91 у 2014 р. проти 612,05 у 2013 р. У Сокирянському районі також є чітка динаміка зростання захворюваності на аскаридоз серед дітей. У 2013 р. в районі зареєстровано 17 випадків інвазії аскаридами, а за перших 6 міс. 2014 р. – 28 випадків. Відповідні й показники на 100 000 тис. населення (262,27 у 2014 р. проти 159,61 – у 2013 р.). Зниження захворюваності на аскаридоз серед дитячого населення спостерігається у 2014 р. в Путильському, Заставнівському та Кіцманському районах.

Таблиця 2

Аналіз паразитарної захворюваності у 2013 р. та першому півріччі 2014 р. (діти віком до 17 років)

№ п/п	РАЙОНИ	Аскаридоз <i>Ascaris lumbricoides</i>					Трихоцефальоз <i>Trichiurus trichiura</i>					Ентеробіоз <i>Enterobius vermicularis</i>				
		Абс.число		На 100 тис.			Абс.число		На 100 тис.			Абс.число		На 100 тис.		
		2013	2014	2013	2014	Ріст, зниження	2013	2014	2013	2014	Ріст зниження	2013	2014	2013	2014	Ріст зниження
1	Вижницький	37	59	282.08	445.92	+1.6	-	-	-	-	-	8	9	60.99	68.02	-1
2	Герцаївський	38	545	484.20	696.41	+1.4	3	1	38.23	12.90	-2	2	7	25.48	90.28	+3.5
3	Глибоцький	104	119	598.04	684.85	+1.1	1	-	5.75	-	-1	40	32	230.02	184.16	-1.25
4	Заставнівський	27	26	250.84	242.97	-1	-	-	-	-	-	33	25	306.58	233.62	-1.3
5	Кельменецький	20	23	281.29	329.42	+3	-	2	-	28.65	+2	4	10	56.26	66.42	+2.5
6	Кіцманський	93	87	667.91	626.58	+9.35 %	1	1	7.18	7.20		11	17	79.00	122.43	+1.5
7	Новоселицький	32	35	208.39	232.77	+3	-	-	-	-	-	3	10	19.54	66.42	+3.3
8	Путильський	35	20	497.37	280.66	-1.8	2	-	28.42	-	-2	8	5	113.68	70.17	-1.6
9	Сокирянський	17	28	159.61	262.27	+1.6	-	-	-	-	-	21	17	197.16	56.20	-1.2
10	Сторожинецький	87	108	347.22	431.60	+1.24	-	-	-	-	-	42	61	167.62	75.93	+1.4
11	Хотинський	78	129	612.05	1026.91	+1.65	4	-	31.39	-	-4	24	35	188.32	71.64	+1.5
12	м.Чернівці	164	345	373.55	777.78	+2.1	17	25	38.72	56.36	-1.5	55	59	125.28	133.01	+10.72 %
13	По області	732	1033	395.89	559.20	+1.4	28	29	15.14	15.70	+1	251	287	135.75	155.36	+1.8

У 2014 р. серед дітей Буковини зареєстровано 29 випадків трихоцефальозної інвазії, що вказує на зростання рівня захворюваності, так як протягом минулого року спостерігалось 28 випадків ураження дитячого населення волосоголовцями. Найбільша реєстрована захворюваність на трихоцефальоз трапляється у м. Чернівці. Тільки за перше півріччя 2014 зареєстровано 25 випадків даного гельмінтозу, порівняно з 17 випадками за попередній 2013 р. (відповідні показники інвазії 56,36 у

2014 р. проти 38,72 у 2013 р.). У поточному році виявлено два випадки трихоцефальозу у дітей в Кельменецькому районі, хоча у попередні роки дана нозологія у цьому районі не визначалася. Випадки реєстрованого трихоцефальозу по районах області є поодинокими і завжди викликають настороженість та певний резонанс серед практичних лікарів та епідеміологів.

Лева частка серед хворих на ентеробіоз припадає якраз на дитяче населення, вважаючи на те, що

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

даний антропоноз частіше вражає дітей дошкільного та молодшого шкільного віку, має свої епідеміологічні особливості (автореінвазія), а при чіткому дотриманні дитиною й батьками правил особистої гігієни та рівня загальної санітарної культури завжди можливе самовиліковування без застосування медикаментозних протигельмінтних засобів. На Буковині, на жаль, захворюваність на ентеробіоз зростає. За перші 6 міс. 2014 р. зареєстровано 287 випадків ураження дітей гостриками, що суттєво більше, ніж за весь період 2013 р. – 251 випадок (155,36 проти 135,75 на 100 000 тис. населення). У поточному році захворюваність на ентеробіоз підвищилася у Герцаївському (у 3,5 разу), Новоселицькому (у 3,3 разу) та Кельменецькому (у 2,5 разу) районах. На 10,72 % у 2014 р. спостерігається ріст інвазії *Enterobius vermicularis* у м. Чернівці (59 випадків проти 55 у 2013 р.; 133,01 проти 125,28 на 100 000 тис. у передньому році). Негативна динаміка щодо реєстрованої глистної інвазії гостриками характерна для дитячого населення Глибоцького, Путильського, Сокирянського та Заставнівського районів.

Висновки

1. Зі щорічним зростанням кількості атестованих і сертифікованих лабораторій, які проводять гельмінтологічні дослідження, закономірно реєструється більша кількість захворюлих, особливо у великих містах та районних центрах.

2. Завдяки збільшенню інформованості населення щодо глистних інвазій та зростанню настороженості лікарів щодо діагностики нових та існуючих нозологій гельмінтозів, щорічно збільшується кількість пацієнтів, що обстежуються на наявність паразитарних захворювань.

3. Залишається досить низьким рівень загальної санітарної культури та гігієни населення, особливо в аграрних регіонах. До цих пір, зокрема у тих районах, де інтенсивно розвинене городництво й садівництво, використовуються в якості органічних добрив некомпостовані та незаражені фекалії людини та тварин. Проблема залишається відсутність центрального водопостачання та каналізації, нестача дезінфекційних та овоцидних засобів. Варто також проводити регулярні планові обстеження на гельмінтози, вживати протиглистні препарати з профілактичною метою, особливо акцентуючи на запровадженні гігієнічних навичок з раннього дитинства.

Література

1. Бабак О.Я. Кишечные гельминтозы: ситуация и тенденции к их изменению / О.Я. Бабак // Здоров'я України. – 2006. – № 9/1. – С. 38-42.
2. Барсукова О. Нові підходи до лікування гельмінтозів та протозойних інфекцій у дітей / О. Барсукова // Аптека. – 2003. – № 410 (39).

3. Бодня Е.И. Клинико-иммунологические аспекты паразитарных болезней / Е.И. Бодня, И.П. Бодня // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 3 (08). – С. 18-23.

4. Виноград Н.О. Паразитарні хвороби людини. Гельмінтози: навчальний посібник / Н.О. Виноград, Р.Ю. Грицко. – Львів, 2005. – С. 192.

5. Вінницька О.В. Гельмінтози: діагностичний пошук та лікування / О.В. Вінницька // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009. – № 4 (23). – С. 33-39.

6. Діагностика і патогенетичні аспекти лікування гельмінтозів / В.М. Дуднік, О.І. Ізюмєць, Л.І. Лайко, Н.Д. Корольова // Современная педиатрия. – 2011. – № 4 (38). – С. 70-72.

7. Крамарев С. Гельмінтози у дітей / С. Крамарев // Педіатрія. – 2009. – № 4 (19). – С. 67-71.

8. Крамарев С.А. Гельминтозы у детей и подростков / С.О. Крамарев, И.Б. Ершова, Г.Г. Бондаренко. – Киев–Луганск, 2006. – 128 с.

9. Марушко Ю.В. Гельмінтози у дітей: стан проблеми, особливості діагностики і терапії / Ю.В. Марушко, М.Г. Грачова // Современная педиатрия. – 2011. – № 6 (40). – С. 58-62.

10. Марушко Ю.В. Современное состояние проблемы гельминтозов у детей. Вопросы диагностики и лечения / Ю.В. Марушко, М.Г. Грачова // Современная педиатрия. – 2012. – № 3 (43). – С. 15.

11. Пішак В.П. Епідеміологія і поширеність аскаридозу в Чернівецькій області / В.П. Пішак, О.І. Захарчук, Н.В. Черновська // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 4 (66). – С. 47-49.

12. Паразитарные инвазии в практике детского врача / [В.Н. Тимченко, В.В. Леванович, Н.С. Абдукаева и др.]. – СПб.: ЭЛБИ, 2005. – 288 с.

13. Швең Н.И. Диагностика кишечных гельминтозов: современное состояние проблемы / Н.И. Швең, А.Р. Дацюк // Журнал практичного лікаря. – 2007. – № 5-6. – С. 46-52.

PREVALENCE SOME OF HELMINTHS IN CHERNIVTSI REGION

O.I. Zakharchuk, V.P. Pishak, M.I. Kryvchanska, M.B. Myronyuk

SUMMARY. Was studied environmental and epidemiological features of ascariasis, enterobiasis tryhotsefalo-
losis and in different Chernivtsi region in 2013 and the first half of 2014. The high incidence of helminthiasis deworming predetermined low population and animals, increasing the number of domestic animals, pollution by sewage containing helminth eggs lack of purposeful propaganda to comply with hygiene standards, migration and proliferation of tourism in Chernivtsi region, extremely low awareness of modern methods Diagnostic helminths (local laboratory services) are not always timely and adequate treatment.

Key words: worm infestations, Chernivtsi region, diagnosis, research, prevention.

Отримано 30.02.2015 р.

© Колектив авторів, 2015
УДК 616.98:825.11-06:616.98-097:578.828.6

**В.О. Паничев, Н.В. Цяпа, М.М. Павельєва, І.В. Кулачковська, С.В. Маціпура, Н.І. Годована,
О.Я. Білинська, Ю.Г. Дементьєв, Т.Б. Барна, С.Є. Ясіновська**

РЕЗУЛЬТАТИ ЕПІДРОЗСЛІДУВАННЯ СПАЛАХУ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Головне управління Держсанепідслужби у Тернопільській області,
Тернопільський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України

Масштаби спалаху сальмонельозу залежать від оперативності дій фахівців у напрямку встановлення спільного фактора передачі інфекції, а час існування осередку – від якості проведених протиепідемічних заходів.

Ключові слова: спалах, сальмонельоз, *Salmonella enteritidis*, епідзначима продукція.

Враховуючи те, що сальмонельоз є типовим зооантропонозним захворюванням із циркуляцією збудників, першою чергою, серед тварин і птахів, поширенням їх у зовнішньому середовищі, найбільша його актуальність полягає у спричиненні групових випадків та спалахів серед населення.

На території Тернопільської області захворюваність на сальмонельоз відповідає багаторічній динаміці та циклічності, прослідковується типова літньо-осіння сезонність із прогнозованим зростанням показників захворюваності в серпні-вересні. Протягом останніх років рівень захворюваності коливається в межах 3,9-4,8 випадків на 100 тис. населення (40-50 випадків). За інтенсивністю епідпроцесу щорічно переважає спорадична захворюваність, проте не виключена реєстрація спалахів.

Мета роботи – запобігання виникненню групових випадків, спалахів кишкових інфекцій, масових харчових отруєнь на території області.

Матеріали і методи

У грудні 2014 року на території області зареєстровано спалах сальмонельозу, пов'язаний із вживанням кондитерської продукції одного із виробників Шумського району. З приводу захворювання за медичною допомогою звернулося 67 осіб, у т.ч. 20 дітей, госпіталізовано в інфекційні стаціонари області 58 осіб, у т.ч. 17 дітей. За результатами лабораторних досліджень встановлено та ідентифіковано збудника інфекції – сальмонелу (*Salmonella enteritidis*).

Характеристика спалаху не відповідала типовим проявам епідпроцесу: подовжений інкубаційний період (за рахунок дії ймовірних факторів передачі – інфікованих

кондитерських виробів); хвилеподібна динаміка поступлень хворих в інфекційні стаціонари (звернення за медичною допомогою – від першого до п'ятого дня клінічних проявів); реєстрація випадків захворювання на різних адміністративних територіях області (м. Тернопіль та 6 районів), вживання кондитерських виробів, придбаних в різних точках торгівельної мережі міста. На користь одномоментного зараження свідчили: наявність сімейних осередків (з 2-ма, 3-ма та навіть 4-ма випадками), схожа клінічна симптоматика (у 87 % хворих – середній ступінь тяжкості), прив'язка до спільного фактора передачі (кондитерські вироби одного виробника).

При отриманні перших термінових повідомлень про випадки інфекційних захворювань в області була створена група оперативного реагування із залученням профільних фахівців, складено поетапний алгоритм дій та затверджено план заходів щодо локалізації та ліквідації спалаху.

Визначено межі осередку з оформленням списків хворих і контактних осіб, проведено ретроспективну оцінку даних епіданамнезу, організовані першочергові заходи щодо припинення дії ймовірних факторів передачі інфекції, відібраний матеріал для лабораторних досліджень.

За результатами отриманих даних епідрозслідування проінформовано Держсанепідслужбу України, ДЗ «Український центр з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України», Управління громадського здоров'я та санітарно-епідеміологічного благополуччя населення МОЗ України, Управління Державної служби надзвичайних ситуацій у Тернопільській області у вигляді письмових донесень.

З метою ліквідації спалаху та запобігання виникненню повторних випадків захворювання, спеціалістами Держсанепідслужби організовано необхідний комплекс протиепідемічних заходів, за рахунок використання адміністративно-запобіжних заходів (зупинка виробництва – виготовлення кондитерських виробів) – оперативно припинено дію ймовірного фактора передачі інфекції.

Результати досліджень та їх обговорення

За результатами епідрозслідування встановлено таке: на підприємстві, що займається виготовленням

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кондитерських виробів, використовувалась сировина негарантованої якості (немарковані курячі яйця, їх транспортна тара, невідповідність супровідної документації наявним залишкам та щодо їх сортності). Слід зазначити, що за рецептурою яйця є невід'ємною складовою кондитерських виробів (щоденно у виробництві використовувались близько 90 шт. яєць).

Ймовірні фактори передачі: інфіковані кондитерські вироби – тістечка «Картопелька», «Рафаелло», «Наполеон», «Мулатка», з яких виділено та ідентифіковано збудника – сальмонелу *S. enteritidis* (перші результати лабораторних досліджень від 18.12.2014 р.), та вторинно забруднена (за рахунок неправильного зберігання) шоколадна глазур, що використовувалась для оформлення кондитерських виробів (результат від 26.12.14 р. – *S. enteritidis*).

Під час розслідування спалаху обстежено на носійство патогенних ентеробактерій (збудників кишкових інфекцій) – 220 осіб, у т. ч. 67 хворих, 153 контактних – персонал підприємства виробника та торгівельної мережі, відібрано для лабораторного дослідження 215 змивів на патфлору з об'єктів зовнішнього середовища, 64 зразків харчових продуктів (сировина, кондитерські вироби), 7 зразків води.

За результатами бактеріологічних досліджень збудник *S. enteritidis* виділено та ідентифіковано: у 22 хворих; 4 змивах на патфлору з об'єктів зовнішнього середовища (1 – у торгівельній мережі – піднос для кондитерських виробів; 3 з виробництва – лоток для зберігання яєць, чан для збивання начинок, міксер для збивання маси – спільний для кондитерського та булочного цехів); 11 зразках харчових продуктів (10 – кондитерські вироби, 1 – сировина для оздоблення готової продукції).

Працівники підприємства (у т. ч. 2 хворих з ГКІ) були обстежені додатково серологічно з використанням еритроцитарного сальмонельозного діагностичного. Результати серологічних досліджень дали підстави стверджувати, що працівники (зокрема і хворі на ГКІ) – не джерела інфекції, а були інфіковані, вживаючи недоброякісну продукцію свого підприємства.

При проведенні епідрозслідування на виробництві встановлено, що інфікуванню готової продукції та контамінації збудниками сальмонельозу внутрішньоцехового інвентаря та тари сприяли: порушення етапів технологічного процесу; недотримання вимог товарного сусідства, температурних режимів при зберіганні та транспортуванні сировини, готової продукції; відсутність умов щодо дотримання правил особистої гігієни працівниками цехів; непорядковане зберігання дрібного виробничого інвентаря, кондитерських мішків та наконечників; недотримання режимів миття та

дезінфекції технологічного обладнання, інвентаря, внутрішньоцехової тари, оборотної тари; відсутність чітких розрахунків витрат деззасобів згідно з потребою та площею приміщень для поточного та генерального вологого прибирання, дезінфекції робочих поверхонь, обладнання, інвентаря, сировини (яєць); відсутність контролю за повнотою охоплення та своєчасністю проходження профілактичних медичних оглядів працівниками кондитерського цеху.

Крім того, в торгівельній мережі м. Тернополя реалізація кондитерських виробів здійснювалась із порушенням вимог санітарного законодавства – недотримання умов товарного сусідства та температурних режимів при зберіганні кондитерських виробів, відсутність деззасобів, одноразових рукавичок, спецодягу, особистих медичних книжок на робочому місці продавців.

Із врахуванням вимог чинного законодавства, спеціалісти Держсанепідслужби перевірки об'єктів нагляду здійснюють у відповідності до постанови Кабінету Міністрів України від 19.09.2012 р. № 869 «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 30.11.2011 р. № 1405 «Про затвердження критеріїв, за якими оцінюється ступінь ризику від впровадження господарської діяльності для санітарного та епідемічного благополуччя населення та визначаються періодичність здійснення планових заходів державного нагляду (контролю)», згідно з якою підприємства харчової промисловості, заклади громадського харчування та торгівлі відносяться до об'єктів середнього та незначного ступеня ризику, відповідно періодичність планових перевірок складає один раз на три або п'ять років.

Слід зазначити, що в межах сьогоденних обмежених повноважень спеціалісти Держсанепідслужби юридично втрачають можливість повноцінного державного санітарного нагляду за об'єктами, діяльність яких пов'язана з виробництвом небезпечної в епідемічному відношенні продукції, зокрема кондитерських виробів.

Зважаючи на ситуації, які сприяють виникненню спалахів гострих кишкових інфекцій та масових харчових отруєнь, вважаємо за доцільне внести певні корективи до законодавчої бази – віднесення підприємств з виробництва продукції, небезпечної в епідемічному відношенні, до суб'єктів господарювання з високим ступенем ризику із кратністю перевірок не частіше 1 раз на рік.

Висновки

1. Враховуючи результати лабораторних досліджень, факти порушень технологічного процесу виготовлення кондитерських виробів, використання сировини негарантованої якості, схилиємось до думки: причиною інфікування готової продукції стала сировина – найімовірніше курячі яйця.

2. Як свідчить багаторічний досвід, отриманий при епідрозслідуванні спалахів сальмонельозу на території області, запобігання виникненню масової інфекційної захворюваності можливе за рахунок дотримання вимог чинного законодавства на кожному окремому етапі технологічного процесу: від сировини – до готової продукції.

3. Недосконалість нормативної бази стосовно забезпечення якості та безпечності харчових продуктів та нехтування відповідальністю на етапі поступлення сировини, виготовлення продукції, зберігання, транспортування та реалізації – загрожують неблагоприємними наслідками для здоров'я людини.

EPIDEMIOLOGICAL RESULTS OF SALMONELLOSIS OUTBREAKS IN TERNOPIL REGION

V.O. Panychev, N.V. Tsyapa, M.M. Pavelyeva, I.V. Kulachkovska, S.V. Matsipura, N.I. Hodovana, O.Ya. Bilynska, Yu.H. Dementiev, T.B. Barna, S.Ye. Yasinovska

SUMMARY. *The outbreak of salmonellosis depend on the efficiency of operations professionals towards establishing a common factor of transmission and the existence of a cell - from the quality of the anti-epidemic measures.*

Key words: *outbreak, salmonella, Salmonella enteritidis, epidemiology products.*

Отримано 2.03.2015 р.

© Колектив авторів, 2015
УДК 616.24-002.5-036.13-085.2/3

М.М. Кужко, Л.М. Процик, Н.М. Гульчук, О.В. Аврамчук, Л.І. Гречаник

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МОКСИФЛОКСАЦИНУ В ІНТЕНСИВНУ ФАЗУ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України,
Головний військовий клінічний госпіталь, м. Київ

Мета дослідження – встановити ефективність моксифлоксацину в інтенсивну фазу протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТЛ). У дослідження було включено 102 хворих: 31 отримували моксифлоксацин 0,4 г замість етамбутолу, 27 – моксифлоксацин 0,4 г замість ізоніазиду, 44 – стандартну протитуберкульозну терапію протягом 2 місяців. Встановлено, що застосування моксифлоксацину замість етамбутолу в інтенсивну фазу хіміотерапії призводить до підвищення частоти припинення кашлю на 23,4 %, мокротиння на 27,9 % через 2 тижні лікування, підвищення частоти припинення бактеріовиділення на 26,5 % за 1-й міс. лікування, скороченню термінів припинення бактеріовиділення до $(4,6 \pm 0,4)$ тиж. порівняно із стандартною протитуберкульозною хіміотерапією.

Ключові слова: *вперше діагностований туберкульоз легень, лікування, моксифлоксацин.*

Туберкульоз залишається розповсюдженим захворюванням, що важко піддається лікуванню, інвалідизує хворих, завдає відчутний соціально-економічний збиток [1]. Більше 50 років, із часу введення в режим лікування рифампіцину, не було запроваджено нових антимікобактерійних препаратів. За даний час тільки фторхінолони показали багатообіцяючу активність щодо мікобактерії туберкульозу (МБТ) [2]. Gillespie S.H. та Billington O. протестували *in vitro* активність 5 фторхінолонів (моксифлоксацину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину, спарфлоксацину) та ізоніазиду з метою оцінки їх потенційної активності стосовно МБТ та деяких інших нетуберкульозних мікобактерій. Моксифлоксацин виявився найактивнішим з хінолонів, пере-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вірених щодо МБТ (МІК₉₀ 0,25 мг/л), *Mycobacterium avium-intracellulare* (МІК₉₀ 1,0 мг/л), *Mycobacterium kansasii* (МІК₉₀ 0,06 мг/л) і *Mycobacterium fortuitum* (МІК₉₀ 1,0 мг/л), що вказало на його перспективність як антимікобактерійного засобу [3]. Моксифлоксацин має сприятливу фармакокінетику, великий об'єм розподілу, може проникати в епітеліальні клітини і макрофаги [4].

Активність моксифлоксацину *in vitro* проти МБТ було підтверджено в експериментальних дослідженнях на мишах [5] та у клінічних дослідженнях при монотерапії [6], що підвищило ймовірність того, що препарат може бути використаний у режимах хіміотерапії туберкульозу. Наступні дослідження на мишах показали, що комбінації протитуберкульозних препаратів, які включали моксифлоксацин, мали значно більшу бактерицидну активність, ніж стандартні режими лікування [7]. На сьогодні доведено ефективність фторхінолонів у лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз, а моксифлоксацин, зокрема, рекомендований до застосування у всіх режимах хіміотерапії для даної категорії хворих, у тому числі і при розширеній резистентності МБТ [8].

Проте дотепер не існує спільної думки дослідників щодо можливості та доцільності застосування моксифлоксацину в режимах хіміотерапії пацієнтів на ВДТБ, не визначено терміни та дози застосування препарату.

Метою даного дослідження було встановити ефективність і переносимість моксифлоксацину в інтенсивну фазу (ІФ) протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на ВДТБ.

Матеріали і методи

У дослідження було включено 102 хворих на ВДТБ. Основну групу становили 58 пацієнтів, які отримували моксифлоксацин в ІФ протитуберкульозної терапії, контрольну – 44 хворих, які отримували стандартну специфічну терапію, згідно з чинними Наказами МОЗ України. З метою визначення найбільш ефективного режиму хіміотерапії, пацієнти основної групи були розподілені на дві підгрупи: пацієнти ІА (31 особа) отримували моксифлоксацин 0,4 г *per os* щодня замість етамбутолу, пацієнти ІБ (27 осіб) отримували моксифлоксацин 0,4 г *per os* щодня замість ізоніазиду в інтенсивній фазі хіміотерапії. В усіх групах переважали пацієнти чоловічої статі – 20 (64,5 %), 19 (70,4 %), 28 (63,6 %) відповідно ($p > 0,05$), що характерно для захворюваності на туберкульоз легень в нашій країні. Хворі у досліджуваних групах також були ідентичні за віком, однаково переважали особи до 40 років, найбільш працездатного віку: 15 (48,4 %) пацієнтів у ІА групі, 16 (59,2 %) – у ІБ та 23 (52,3 %) – у ІІ групі, $p > 0,05$.

Серед клінічних форм туберкульозу інфільтративна форма зустрічалася найчастіше – у 23 (74,2 %), 21 (77,8 %), 34 (77,3 %) хворих відповідних груп, $p > 0,05$. Деструктивні зміни у легенях до початку лікування відмічались у всіх пацієнтів. У третини хворих у легенях діагностували одну каверну до 4 см – у 12 (38,7 %), 9 (33,3 %), 14 (31,8 %) випадках, $p > 0,05$. У другій третини пацієнтів було декілька порожнин розпаду у легенях, але їх розмір не перевищував 4 см: 11 (35,5 %) – у ІА групі, 11 (40,7 %) – у ІБ та 14 (31,8 %) – у ІІ, $p > 0,05$. Бактеріовиділення виявляли методом засіву та мазка у більшості хворих у кожній із груп: ІА група – у 29 (93,5 %), ІБ – у 26 (96,3 %), ІІ – у 40 (90,9 %) випадках ($p > 0,05$). При виявленні резистентності (полі- та мультирезистентності), за даними ТМЧ, пацієнти із даного дослідження виключалися.

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічні прояви туберкульозу легень перед початком проведення ІФ антимікобактерійної терапії були зафіксовані у більшості пацієнтів, які входили у дослідження. Зокрема, на кашель скаржилися 29 (93,5 %) пацієнтів ІА групи, 26 (96,3 %) – ІБ та 40 (90,1 %) – ІІ групи. Так, вже через 2 тижні у більшості пацієнтів, у режими протитуберкульозної терапії яких був включений моксифлоксацин, не відмічали кашлю – 22 (75,9 %) у ІА та 23 (88,5 %) – у ІБ групах. З пацієнтів, які отримували стандартну специфічну терапію, припинення кашлю було лише у 26 (65,1 %) випадків, $p < 0,05$.

Виділення мокротиння було у 26 (83,9 %) пацієнтів ІА, 21 (77,8 %) – ІБ та 32 (80,0 %) – ІІ груп. Динаміка припинення (зменшення) виділення мокротиння була схожою із динамікою припинення кашлю, що обумовлено подвійною дією моксифлоксацину – на МБТ та неспецифічну бактерійну флору. Пацієнти, які отримували моксифлоксацин в ІФ, вже через два тижні відмічали зменшення або повне припинення мокротиння у 24 (93,5 %) та 18 (85,7 %) випадків у ІА та ІБ групах відповідно, що на 27,9 і 20,1 % більше, ніж у хворих, які отримували стандартну хіміотерапію ($p_{\text{ІА-ІІ}} < 0,05$, $p_{\text{ІБ-ІІ}} > 0,05$).

Задишку при фізичному навантаженні відмічали більшість пацієнтів у всіх групах: 22 (71,0 %) – у ІА, 20 (70,4 %) – у ІБ, 31 (70,5 %) – у ІІ групі відповідно. Зменшення задишки при фізичному навантаженні за 2 тижні перебування у стаціонарі відмічали лише половина пацієнтів – 12 (54,5 %), 9 (45,0 %), 14 (45,2 %) відповідно в усіх групах, $p > 0,05$. Незначна позитивна клінічна динаміка продовжувала відмічатися і в наступний місяць: зменшення задишки у хворих ІА групи – у 17 (77,3 %), ІБ – у 16 (80,0 %), ІІ – у 23 (74,2 %) випадках ($p > 0,05$). Збереження задишки у великій кількості пацієнтів обумовлено великим поширенням специфічним процесом із масивним ураженням паренхіми легень.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як свідчить табл. 1, у переважної більшості пацієнтів, які отримували моксифлоксацин в ІФ, пік припинення бактеріовиділення припадає на 4-6-й тиждень лікування. Найбільш ефективним за даний період часу виявився режим хіміотерапії, в якому замість етамбутолу використовували моксифлоксацин (ІА група). Так, вже через 4 тижні хіміотерапії МБТ у мокротинні не виявля-

ли у 20 (69,0 %) хворих ІА групи, що вірогідно більше, ніж у контрольній групі – у 17 (42,5 %) осіб ($p_{IA-II} < 0,05$). Заміна ізоніазиду на моксифлоксацин у стандартному режимі хіміотерапії (ІБ група) не призвело до вірогідного збільшення припинення бактеріовиділення – у 15 (57,7 %) пацієнтів порівняно із стандартним режимом терапії – у 17 (42,5 %) хворих ($p_{IB-II} > 0,05$).

Таблиця 1

Динаміка припинення бактеріовиділення залежно від режиму протитуберкульозної хіміотерапії, ($M \pm m$) %

Термін лікування	Групи хворих					
	ІА		ІБ		ІІ	
	Абс.	$M \pm m$	Абс.	$M \pm m$	Абс.	$M \pm m$
Через 2 тижні	6	20,7 $\pm$ 7,5	6	23,1 $\pm$ 8,3	5	12,5 $\pm$ 5,2
Через 4 тижні	20	69,0 $\pm$ 8,6*	15	57,7 $\pm$ 9,7	17	42,5 $\pm$ 7,8
Через 6 тижнів	26	89,6 $\pm$ 5,7	21	80,8 $\pm$ 7,7	29	72,5 $\pm$ 7,1
Через 8 тижнів	28	96,6 $\pm$ 3,4	24	92,3 $\pm$ 5,2	34	85,0 $\pm$ 5,6
Через 12 тижнів	29	100,0	26	100,0	37	92,5 $\pm$ 4,1

Примітка. * – значення показника між ІА і ІІ групами вірогідно відрізняється, $p < 0,05$.

Після 2 місяців лікування була оцінена рентгенологічна динаміка процесу у пацієнтів основної і контрольної груп. Після завершення ІФ лікування у частини пацієнтів відмічали повне розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у легенях. Застосування моксифлоксацину не призвело до швидшого зникнення патологічних змін у легенях – у 25 (80,6 %) хворих ІА, у 21 (77,8 %) – ІБ і у 32 (72,7 %) – ІІ групи відповідно ($p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$).

Одним із головних критеріїв оцінки режиму протитуберкульозної терапії є загоєння порожнин деструкції у легенях. З появою нових фторхінолонів, зокрема моксифлоксацину, у якого виявилася потужна бак-

терицидна і стерилізаційна активність щодо МБТ, сприятлива фармакокінетика та хороші профілі безпеки, припускали, що він може виявитися корисним у скороченні тривалості лікування туберкульозу, при використанні разом з іншими бактерицидними препаратами першого ряду.

Замінивши у стандартному режимі терапії етамбутол на моксифлоксацин, препарат із високою бактерицидною активністю, очікували і на більш високу інтенсивність регресії порожнин розпаду у легенях. Результати застосування моксифлоксацину у режимах ІФ терапії на інтенсивність регресії каверн представлено у табл. 2.

Таблиця 2

Вплив моксифлоксацину на інтенсивність регресії порожнин розпаду по закінченні ІФ основного курсу хіміотерапії, ($M \pm m$) %

Стан деструктивних змін	Групи хворих					
	ІА		ІБ		ІІ	
	Абс.	$M \pm m$	Абс.	$M \pm m$	Абс.	$M \pm m$
Загоєння	5	16,1 $\pm$ 6,6	2	7,4 $\pm$ 5,0	4	9,1 $\pm$ 4,3
Регресія	22	71,0 $\pm$ 8,1	20	74,1 $\pm$ 8,4	29	65,9 $\pm$ 7,1
Без змін	3	9,7 $\pm$ 5,3	3	11,1 $\pm$ 6,0	7	15,9 $\pm$ 5,5
Збільшення	1	3,2 $\pm$ 3,2	2	7,4 $\pm$ 5,0	4	9,1 $\pm$ 4,3

Примітка. Міжгрупові значення показника вірогідно не відрізняються, $p > 0,05$.

Виходячи з даних табл. 2, застосування моксифлоксацину замість етамбутолу в ІФ протитуберкульозної терапії призвело до загоєння порожнин розпаду у 5 (16,1 %) хворих, що лише на 7,0 % більше, ніж при застосуванні стандартної хіміотерапії, $p_{IA-II} > 0,05$. Загалом, позитивна динаміка відмічалася у хворих всіх груп, вірогідного впливу моксифлоксацину не відмічали – 27 (87,1 %) осіб у ІА, 20 (74,1 $\pm$ 8,4) % – у ІБ, 29 (65,9 $\pm$ 7,1) % – у ІІ групі, $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$.

Негативна динаміка після завершення ІФ була пов'язана із низькою прихильністю до лікування та поганою переносимістю протитуберкульозних препаратів.

Приведені дані по частоті зникнення клінічних симптомів (припинення кашлю, мокротиння, задишки) та частоті припинення бактеріовиділення та загоєння порожнин розпаду показали неоднозначні результати по ефективності моксифлоксацину. З метою визначення

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

спроможності моксифлоксацину скоротити основний курс хіміотерапії, проаналізовані терміни зникнення клінічної та рентгенологічної симптоматики у пацієнтів різних груп залежно від режиму протитуберкульозної хіміотерапії.

Як свідчить табл. 3, застосування моксифлоксацину в ІФ хіміотерапії замість етамбутолу та ізоніазиду в стандартних режимах призводить до вірогідного скорочення термінів зникнення клінічної симптоматики: припинення кашлю – $(1,7 \pm 0,1)$ і $(1,6 \pm 0,1)$ тиж. порівняно із стандартним режимом протитуберкульозної терапії – $(2,2 \pm 0,2)$ і

$(2,1 \pm 0,2)$ тиж. ($p_{IA-II} < 0,05$, $p_{IB-II} < 0,05$). Моксифлоксацин належить до IV покоління фторхінолонів («респіраторні фторхінолони»), які характеризуються високою активністю у відношенні як до грам(+) і грам(-) аеробів, так і до внутрішньоклітинних збудників і анаеробів. Висока активність проти перерахованих збудників і хороший фармакокінетичний профіль моксифлоксацину дозволяє швидко зменшити кашель із виділенням харкотиння порівняно з ізоніазидом та етамбутолом, які не впливають на інші інфекції дихальних шляхів.

Таблиця 3

Терміни зникнення клінічної симптоматики у пацієнтів різних груп залежно від режиму протитуберкульозної хіміотерапії, $(M \pm m)$

Показник	Групи хворих			р ІА-ІБ	р ІА-ІІ	р ІБ-ІІ
	ІА	ІБ	ІІ			
	$(M \pm m)$	$(M \pm m)$	$(M \pm m)$			
Кашель (тиж.)	$1,7 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,2$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Мокротиння (тиж.)	$1,7 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Задишка (тиж.)	$2,4 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Припинення бактеріовиділення (тиж.)	$4,5 \pm 0,4$	$5,0 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,4$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін (міс.)	$4,2 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Загоєння деструкцій (міс.)	$4,1 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,3$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Тривалість стаціонарного лікування (міс.)	$2,2 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,2$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Замінивши у стандартному режимі специфічної терапії етамбутол на моксифлоксацин, отримали режим, у якому всі препарати володіють бактерицидною активністю стосовно МБТ. Аналіз ефективності даного режиму у пацієнтів ІА групи показав, що очікуване вірогідне скорочення термінів отримали припинення бактеріовиділення $(4,6 \pm 0,4)$ тиж. порівняно із стандартною терапією $(5,9 \pm 0,4)$ тиж. ($p_{IA-II} < 0,05$). Заміна ізоніазиду на моксифлоксацин не призвела до скорочення термінів припинення бактеріовиділення – $(5,0 \pm 0,4)$ і $(5,9 \pm 0,4)$ тиж. ($p_{IB-II} > 0,05$).

Застосування моксифлоксацину в інтенсивну фазу терапії не призвело до покращення репаративних процесів у легенях – терміни розсмоктування патологічних змін – $(4,2 \pm 0,2)$ міс. та загоєння порожнин деструкції – $(4,1 \pm 0,2)$ міс. вірогідно не відрізнялися від стандартної терапії – $(4,8 \pm 0,3)$ і $(4,7 \pm 0,3)$ міс. відповідно, $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$.

Не дивлячись на вірогідно швидші терміни припинення бактеріовиділення із застосуванням моксифлоксацину, по завершенні ІФ терапії частота припинення мікобактеріовиділення була однаково високою у всіх пацієнтів: у 96,6 % – ІА, у 92,3 % – ІБ та у 85,0 % хворих ІІ групи ($p > 0,05$), тому і тривалість стаціонарного лікування також не відрізнялася $(2,2 \pm 0,2)$ міс. у ІА групі, $(2,3 \pm 0,2)$ міс. – у ІБ, $(2,5 \pm 0,2)$ міс.

у ІІ групі, $p_{IA-II} > 0,05$, $p_{IB-II} > 0,05$. Тобто, моксифлоксацин може бути призначений замість ізоніазиду в ІФ при його непереносимості. Необхідні подальші дослідження з призначенням моксифлоксацину на весь основний курс хіміотерапії у вперше діагностованих хворих на туберкульоз з перспективою заміни ізоніазиду при його резистентності.

Висновки

1. Застосування моксифлоксацину замість етамбутолу в ІФ протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на ВДТБ призводить до:

– підвищення частоти припинення кашлю на 23,4 %, мокротиння на 27,9 % через 2 тижні лікування порівняно із стандартним режимом хіміотерапії ($p < 0,05$);

– підвищення частоти припинення бактеріовиділення на 26,5 % за 1-й міс. лікування ($p < 0,05$), порівняно із стандартною схемою лікування;

– загоєння або регресії порожнин розпаду у легенях у 87,1 % пацієнтів після завершення ІФ специфічної хіміотерапії;

– скорочення термінів припинення бактеріовиділення на $(1,5 \pm 0,4)$ тиж. порівняно із стандартною схемою лікування ($p < 0,05$).

2. Застосування моксифлоксацину в ІФ терапії не призводить до підвищення частоти та скорочення тер-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мінів розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін та загоєння порожнин деструкцій у легенях.

Перспективи подальших досліджень – визначення ефективності моксифлоксацину замість етамбутолу в короткострокових 4-хмісячних режимах протитуберкульозної хіміотерапії.

Література

1. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу / [Ю.І. Фещенко та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 2. – С. 5–14.
2. Ginsberg A.M. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead / A.M. Ginsberg // Tuberculosis. – 2010. – Vol. 90. – P. 162-167.
3. Gillespie S.H. Activity of moxifloxacin against mycobacteria / S.H. Gillespie, O. Billington // J. Antimicrob. Chemother. – 1999. – Vol. 44, N 3. – P. 393-395.
4. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers / [A. Lubasch et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2000. – Vol. 44. – P. 2600-2603.
5. Moxifloxacin (BAY12-8039), a new 8-methoxyquinolone, is active in a mouse model of tuberculosis / [E. Miyazaki et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – Vol. 43. – P. 85-89.
6. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis / [R.D. Gosling et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 1342-1345.
7. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis / [E.L. Nuermberger et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 421-426.
8. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / [D. Falzon et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38. – P. 516-528.

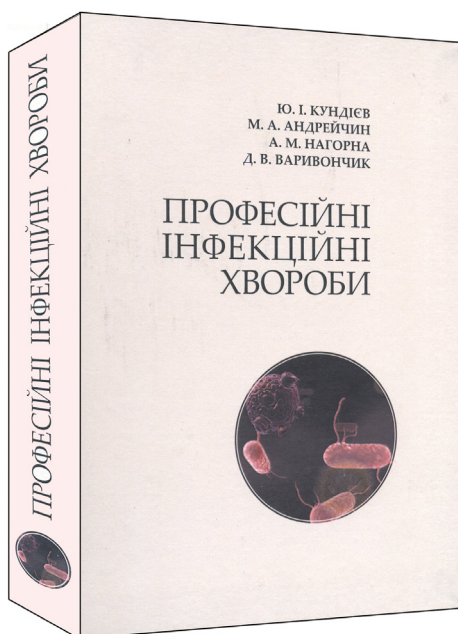
EFFICIENCY OF APPLICATION MOXIFLOXACIN IN THE INTENSIVE PHASE OF ANTITUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS

M.M. Kuzhko, L.M. Protsyk, N.M. Hulchuk, O.V. Avramchuk, L.I. Hrechanyk

SUMMARY. The aim – to determine the efficacy of moxifloxacin in the intensive phase of antituberculosis chemotherapy in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. The study included 102 patients: 31 received moxifloxacin 0,4 g instead of ethambutol, 27 received moxifloxacin 0,4 g instead of isoniazid, 44 standard antituberculosis therapy during the 2 months. Established that the use of moxifloxacin instead of ethambutol in the intensive phase of chemotherapy leads to an increase frequency cessation of cough by 23,4 %, sputum by 27,9 % after 2 weeks of treatment, increased frequency of bacteriological conversion by 26,5 % for the 1st month treatment, reduction of terms of bacteriological conversion up to (4,6±0,4) weeks compared to standard antituberculosis chemotherapy.

Key words: newly diagnosed pulmonary tuberculosis, treatment, moxifloxacin.

Отримано 29.02.2015 р.



СВІТ ПОБАЧИЛА НОВА КНИГА!

Професійні інфекційні хвороби / Ю. І. Кундієв, М. А. Андрейчин, А. М. Нагорна, Д. В. Варивончик. – К. : ВД «Авіцена», 2014. – 528 с.

Висвітлено етіологію, епідеміологію, клінічні прояви, професійні чинники поширення низки інфекційних хвороб, пов'язаних з виробничим середовищем, і відповідні профілактичні та протиепідемічні заходи. Окремі розділи присвячені проблемам ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу, вірусних гепатитів, зоонозних інфекцій (бруцельоз, геморагічна гарячка з нирковим синдромом, еризипелоїд, кліщовий енцефаліт, ку-гарячка, Лайм-бореліоз, лептоспіроз, лістеріоз, орнітоз, сибірка, туляремія, ящур).

Для науковців і практикуючих лікарів-гігієністів, епідеміологів, інфекціоністів, лікарів загальної практики і сімейної медицини, які цікавляться професійними захворюваннями. Книга може бути корисною для викладачів профільних кафедр медичних університетів і слухачів факультетів післядипломної освіти.

З питань придбання звертатися у ТОВ «Видавничий дім «Авіцена», 03150, Київ-150, а/с 302, тел. +38 044 289-64-49, +38 050 469-58-61. Вартість 305 грн.

Т.А. Романенко

ПРИНЦИПИ ПРОВЕДЕННЯ ПРОФІЛАКТИЧНИХ І ПРОТИЕПІДЕМІЧНИХ ЗАХОДІВ, НАПРЯМИ БОРОТЬБИ З ІНФЕКЦІЙНИМИ ХВОРОБАМИ

Харківський національний медичний університет, м. Харків

У роботі подано науковий підхід до розробки профілактичних і протиепідемічних заходів боротьби з інфекційними хворобами, який сприяє осмисленому використанню теоретичних законів класичної епідеміології з метою підвищення ефективності діяльності практичної протиепідемічної служби. Принципи комплексності та впливу на провідну ланку епідемічного процесу мають велике значення у боротьбі з різними групами інфекційних хвороб. Їх обґрунтоване застосування необхідне для досягнення цілей ерадикації, елімінації, контролю за інфекційними хворобами.

Ключові слова: епідемічний процес, профілактичні та протиепідемічні заходи, комплексність, провідна ланка, ерадикація, елімінація.

У діючій в Україні програмі навчальної дисципліни «Епідеміологія» для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації (Київ, 2013 р.) тематичним планом лекцій передбачена тема «Принципи проведення профілактичних і протиепідемічних заходів, напрями боротьби з інфекційними хворобами». Ця тема має велике значення в сучасний період бурхливого розвитку суспільства, коли через геополітичну ситуацію, соціально-економічні зміни, збільшення міграційних процесів, що відбуваються в останні роки у світі, інфекційні хвороби розширюють ареал і рівень свого розповсюдження. Матеріал лекції розкриває науково обґрунтовані принципи проведення заходів боротьби з інфекційними хворобами, які сформувалися на теренах вітчизняної епідеміології та останнім часом все більше цікавлять закордонних вчених. Однак у сучасних підручниках її виклад надається дуже стисло [1-5].

На теперішньому етапі розвитку класичної епідеміології інфекційних хвороб вчення її засновника та нашого співвітчизника Л.В. Громашевського про епідемічний процес і механізм передачі збудника було розвинуто і поглиблено такими науковцями, як Є.Н. Павловський (теорія природної осередковості), Ю.П. Солодовников (теорія відповідності), В.Д. Бєляков (теорія саморегуляції паразитарних систем), Б.Л. Черкаський (соціально-

екологічна концепція епідемічного процесу) та інші [6-11].

Теоретичне підґрунтя дало змогу науково обґрунтувати принципи боротьби з інфекційними хворобами. Володіння законами загальної епідеміології необхідне для успішного використання специфічних епідеміологічних принципів побудови заходів боротьби із заразними хворобами, які допоможуть підвищити ефективність практичної протиепідемічної діяльності. Протиепідемічна робота виявляється тим більш дієвою, чим більше вона орієнтована на конкретні заходи й оцінку їх ефективності при окремих інфекціях (групі інфекцій). Правильне розуміння загальних епідеміологічних закономірностей дозволяє вирішувати, що потрібно зробити в кожному конкретному випадку, як уникнути суб'єктивно-емпіричного сприйняття окремих епідеміологічних проблем.

Боротьба з інфекційними хворобами здійснюється шляхом **проведення профілактичних і протиепідемічних заходів**. Активну роль у їх здійсненні виконують практичні лікарі всіх профілів. Профілактичні заходи носять попереджувальний характер – це заходи, спрямовані на запобігання виникненню та поширенню інфекційних захворювань. Вони проводяться постійно, у плановому порядку, з метою не допустити виникнення епідемічного неблагополуччя на території країни (регіону). До них належать: планова вакцинопрофілактика; система заходів щодо раннього виявлення, діагностики та лікування осіб із ризиком зараження; диспансерне спостереження і раціональне працевлаштування перенесених та заразних; карантинні заходи на кордонах із запобігання завезення інфекційних захворювань на територію країни; ветеринарно-санітарна профілактика серед тварин; профілактична дератизація, боротьба з переносниками; загальносанітарні заходи, заходи з оздоровлення навколишнього середовища; підвищення санітарної грамотності населення. Протиепідемічні заходи проводять у разі виникнення випадку (осередку) інфекційного захворювання або декількох пов'язаних випадків (спалаху), тобто при епідемічному неблагополуччі. Вони проводяться з метою якнайшвидшої

ліквідації епідемічного неблагополуччя, недопущення поширення інфекції за межі осередку.

Організація профілактичних і протиепідемічних заходів ґрунтується на загальних та специфічних принципах. **Загальними принципами** боротьби з інфекційними захворюваннями є: профілактична спрямованість; загальнодержавний характер; плановість проведення усіх заходів; використання досягнень науки; участь всього населення. Використання цих принципів може забезпечити успіх у виконанні будь-яких програм.

Специфічні принципи базуються на вченні про епідемічний процес. Розповсюдженість інфекційних захворювань у людській популяції – епідемічний процес (ЕП) – це безперервний ланцюг послідовних інфекційних станів, ланками якого є безперервно виникаючі один за одним випадки заражень цією інфекцією (хвороба, безсимптомне носійство). ЕП виникає і підтримується тільки за умови взаємодії трьох первинних рушійних сил (трьох ланок ЕП): наявність зараженого специфічним збудником організму (джерело збудника інфекції), здійснення механізму передачі збудника та сприйнятливості населення, яке знаходиться під впливом механізму передачі. Без дії цієї закономірності не могла б існувати жодна інфекційна хвороба. У встановленні принципу безперервності ланцюга виникаючих один за одним випадків кожного інфекційного захворювання міститься не тільки основна закономірність ЕП – безперервність, але й ключ до розуміння його ліквідації. Перервати передачу інфекційних хвороб можна у разі виключення (блокування) хоча б однієї з трьох ланок ЕП. Тоді епідемічний процес припиняється (згідно з 4-м законом епідеміології Л.В. Громашевського) [1, 6, 12].

Три обов'язкові умови, які в своїй сукупності викликали ЕП, надалі перетворюються в його рушійні сили. Відсутність хоча б однієї з цих умов повністю виключає таку можливість, розривається безперервний ланцюг ЕП. Необхідність у цих умовах визначає і те, що при боротьбі з інфекцією (групою інфекцій) існує три шляхи

(групи заходів) боротьби. Досить вимкнути дію хоча б однієї з трьох безпосередньо рушійних сил для того, щоб ЕП призупинив свій поступальний рух. Отже, профілактичні та протиепідемічні заходи можуть бути ефективними в тому випадку, якщо вони спрямовані на ліквідацію, усунення або знешкодження джерела інфекції, розрив механізму передачі збудника, на створення несприятливості населення до цього захворювання.

У боротьбі з інфекційними хворобами не можна нехтувати жодним з трьох прийомів, тобто першим специфічним епідеміологічним принципом побудови заходів боротьби з інфекційними хворобами служить **принцип комплексності** профілактичних і протиепідемічних заходів – одночасний вплив на всі три ланки (рушійні сили) ЕП [6, 12]. Комплексність профілактичних і протиепідемічних заходів не є «зрівнялівкою». При різних інфекціях цінність окремих заходів, що застосовуються на різних етапах протиепідемічної боротьби, буває різною, відповідно до специфічності цього комплексу заходів при кожній інфекції (групі інфекцій).

Перший шлях (спрямованість) профілактичних і протиепідемічних заходів – ліквідація, усунення або знешкодження джерела збудника інфекцій. У тих випадках, коли заходи щодо знешкодження джерела інфекції (виявлення, встановлення діагнозу, ізоляція, лікування, диспансерне спостереження) можуть бути здійснені радикально, тоді цей шлях виявляється найбільш ефективним. Наприклад, коли джерелом є тварина, сама по собі шкідлива або втратила господарську цінність, її знищують. Принцип ізоляції є важливим принципом нейтралізації джерела інфекції, якщо ним є людина. Режимно-обмежувальні заходи надто важливі при недопущенні заразосіїв на об'єкти епідемічного ризику. Потужний засіб протиепідемічної боротьби – ізоляція – до цих пір використовується дуже недостатньо, як у кількісному, так і в якісному відношенні. Важливу роль щодо знешкодження джерела інфекції відіграє етіотропна терапія (табл. 1).

Таблиця 1

Впорядкований перелік протиепідемічних заходів [1]

Спрямованість заходів	Групи заходів
Джерело збудника інфекції	Діагностичні, ізоляційні, лікувальні, режимно-обмежувальні Санітарно-ветеринарні, дератизаційні
Механізм передачі	Санітарно-гігієнічні Дезінфекційні і дезінсекційні Стерилізація
Сприйнятливий організм	Імунопрофілактика планова Екстрена імунопрофілактика Антибіотикопрофілактика Хіміопротекція
Загальна	Лабораторні дослідження Санітарно-просвітницька робота

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Другий шлях (спрямованість) протиепідемічних заходів полягає у недопущенні реалізації (розриві) механізму передачі збудника від зараженого організму до того, який заражається. Він полягає у знешкодженні факторів передачі (об'єктів довкілля) шляхом проведення дезінфекції, дезінсекції, стерилізації. Переважна більшість так званих санітарно-гігієнічних і оздоровчих заходів належать саме до заходів боротьби із заразними хворобами і спрямовані на розрив або недопущення механізму передачі. Велика частина санітарно-гігієнічних заходів з благоустрою населених пунктів (каналізування, водопостачання, збір та утилізація сміття), заходи на підприємствах харчової промисловості, режимно-стерилізаційні заходи в ЛПЗ (лікувально-профілактичних закладах) можна трактувати як профілактичну дезінфекцію. Ці заходи стосуються комунальної гігієни, гігієни харчування, гігієни праці та побуту, а деякі з них – гігієни виховання, боротьби з живими переносниками і т. д.

Заходи, спрямовані на джерело збудника і механізм передачі, дають можливість не заразитися, тобто запобігти зараженню, потраплянню збудника в організм людини.

Третій шлях боротьби із заразними хворобами – це заходи, спрямовані на третю ланку ЕП (сприйнятливє населення). Вони полягають у завчасному створенні специфічного імунітету і дають можливість не захворіти, навіть якщо зараження вже відбулося. Безумовно, ефективність цього шляху протиепідемічної боротьби особливо яскраво проявляється при тих інфекціях, де неможливо запобігти зараженню. Створення несприйнятливості, імунітету забезпечується при завчасному введенні препаратів для пасивної профілактики (сироваток або імуноглобулінів) або для активної профілактики (вакцин та анатоксинів).

Таким чином, щоб не захворіти інфекційним захворюванням, принципово є дві можливості: 1) запобігти зараженню; 2) запобігти захворюванню, якщо зараження неможливо попередити, тобто завчасно створити імунітет. Заходи, спрямовані на джерело і на розрив механізму передачі збудника, запобігають зараженню. Заходи, спрямовані на третю ланку ЕП – завчасне створення несприйнятливості – запобігають захворюванню, якщо зараження і станеться.

Другим специфічним епідеміологічним принципом побудови заходів боротьби з інфекційними хворобами є **принцип виділення провідної ланки**. Він передбачає вибір головного напрямку впливу на ЕП, який забезпечує найбільшу ефективність боротьби з даною інфекцією (групою інфекцій) в конкретних умовах. Тобто при дотриманні принципу комплексності і впливі на всі три ланки ЕП перевага надається заходам на ту ланку, вплив на яку дає значиму епідеміологічну

ефективність, віддачу і головний упор ставиться на цю ланку [1, 12].

Вибираючи заходи і оцінюючи їх ефективність, необхідно спиратися на певні критерії. Так, **для групи кишкових інфекцій** провідним напрямом боротьби є заходи, спрямовані на розрив механізму передачі, знезараження факторів передачі – об'єктів навколишнього середовища, на яких містяться збудники. Це зумовлено високою стійкістю збудників при більшості кишкових інфекцій та «естафетним» механізмом передачі, в реалізації якого бере участь велика кількість факторів передачі (вода, каналізаційні стоки, ґрунт, руки, харчові продукти і т.д.). Тобто, маємо об'єкти зі стійкими збудниками, які доцільно знешкодити, а також маємо ефективні дезінфекційні способи знезараження цих об'єктів. Тож, вирішальна роль належить санітарно-гігієнічним заходам на об'єктах водопостачання, харчування, очищенню території населених місць, особистій гігієні.

Заходи щодо знешкодження джерела збудника інфекції для групи кишкових інфекцій не можуть бути кардинальними, тому що при кишкових антропонозах високу епідеміологічну небезпеку мають заразозосії. Ефективним, але не вирішальним заходом є виявлення заразозоїїв, недопущення їх до праці на об'єктах високого епідемічного ризику, контроль за декретованими професійними групами. До цієї групи входить багато зоонозних кишкових інфекцій, де джерелом є дикі тварини, гризуни, а також свійські, сільськогосподарські тварини. Знешкодити (знищити) їх повністю неможна, тому перевагу віддають забезпеченню якісних продуктів тваринницького походження, знезараженню води, санітарно-технічним заходам.

Заходи по створенню несприйнятливості населення мають допоміжне значення, вакцинація найчастіше проводиться вибірково у групах ризику (для населення, яке мешкає на епідемічно неблагополучних територіях, працює на об'єктах епідемічного ризику, для військовослужбовців).

Для групи інфекцій зовнішніх покривів з контактним механізмом передачі провідною ланкою також буде знешкодження факторів передачі (предметів побуту, знарядь травми) через високу стійкість збудників і задіяність великої кількості об'єктів довкілля в процесі реалізації механізму передачі. Санітарно-гігієнічний контроль земле- і водокористування, дотримання стандартів стерилізації й дезінфекції в ЛПЗ та інших комунальних закладах, зниження ризиків передачі статевих інфекцій за допомогою бар'єрних засобів захисту, зміна ін'єкційного способу вживання наркотичних засобів, використання засобів індивідуального захисту у групах ризику – це основні

заходи, що обмежують поширення інфекцій у цій групі. Заходи щодо джерел інфекції (виявлення і лікування заражених, відсторонення від донорства, обстеження і своєчасне лікування вагітних, медико-ветеринарні заходи) є важливим, але не провідним напрямом профілактики для всієї цієї групи.

Створення несприйнятливості населення до інфекційних хвороб зовнішніх покривів з хронічним перебігом теоретично не може бути ефективним через недосконалість навіть природної імунної відповіді на такі збудники. Але, як виняток, для інфекцій з гострим і тяжким клінічним перебігом вакцинопрофілактика має вагоме значення (правець, сказ, газова гангрена, вірусний гепатит В).

Для групи інфекцій дихальних шляхів провідним принципом боротьби буде запобігання захворюванню шляхом завчасного створення надійного імунітету всього населення (імунопрофілактика) – вплив на третю ланку ЕП. Це зумовлено неможливістю запобігти зараженню збудниками через найлегший і найшвидший механізм передачі (наші дезінфекційні заходи не встигають розірвати передачу), який реалізується через повітря (надійних способів знезараження повітря недостатньо). Дезінфекція важлива для боротьби з інфекціями, викликаними стійкими збудниками (туберкульозу, дифтерії). Джерелом інфекції у переважній більшості нозологічних форм цієї групи є хворі особи, які стають заразними ще в інкубаційному періоді захворювання, тому їх неможливо своєчасно ізолювати, щоб запобігти розповсюдженню збудників. При деяких нозологічних формах існує заразосійство. Ізоляційні заходи необхідні, однак більш доцільно спрямувати діяльність протиепідемічної служби на завчасне створення надійного колективного імунітету. В залежності від тяжкості клінічного перебігу та наслідків хвороби розроблено і масово впроваджено специфічну вакцинопрофілактику певних нозологічних форм (дифтерія, кашлюк, кір та ін.).

При встановленні провідної ланки заходів боротьби у відповідних групах інфекційних захворювань треба враховувати наявність винятків із загальних правил для окремих нозологічних форм. Наприклад, висока епідеміологічна ефективність вакцинопрофілактики поліомієліту (кишкова інфекція) і недостатня – для туберкульозу (інфекція дихальних шляхів), та ін. [2, 4, 13].

Для групи кров'яних інфекцій з трансмісивним механізмом передачі чітко виділити провідну ланку в побудові заходів боротьби неможливо, заходи на всі три ланки ЕП мають велике значення, і це залежить від специфіки нозологічної форми. Вплив на механізм передачі збудників інфекції, який реалізується через кровосисних переносників, не слід вважати

провідною ланкою, адже не варто кардинально впливати на біологічну складову екологічної структури (знищити живих переносників). Важливим заходом є профілактична і винищувальна дезінсекція, захист людей від проникнення в житло й укусів членистоногих. При зоонозних інфекціях проводять дератизацію. При антропонозах (малярія, висипний тиф) найважливішими в нашій країні є заходи зі своєчасного виявлення, ізоляції й лікування хворих осіб (джерел інфекції). На ендемічних територіях, у зв'язку з неможливістю кардинально впливати на джерела збудників зоонозів та їх переносників, доцільно проводити імунопрофілактику, особливо проти інфекцій, переносниками яких є окрилені комахи, що зумовлює високу інтенсивність механізму передачі (наприклад, жовта лихоманка).

Таким чином, заходи, спрямовані на розрив механізму передачі із знешкодженням джерела інфекції, що запобігають зараженню населення кишковими, кров'яними та інфекціями зовнішніх покривів, достатні для повного пригнічення ЕП і є провідними в боротьбі з ними. Для багатьох заразних хвороб перші два шляхи протиепідемічної боротьби, що дозволяють запобігти зараженню, виявляються настільки ефективними, що боротьба з ними цілком успішна без допомоги такого складного прийому, особливо в організаційно-методичному плані, яким є планова загальна імунізація. При цих групах інфекцій імунізація носить допоміжний характер і проводиться за показаннями.

Аерозольний механізм передачі, властивий інфекціям дихальних шляхів, внаслідок особливої легкості його здійснення зумовлює особливо широке поширення цієї групи хвороб і робить малоефективною боротьбу з ними шляхом впливу на механізм передачі збудника і джерело інфекції. Тим самим метод активної імунізації виходить на перший план і стає провідною ланкою в боротьбі саме з групою інфекцій дихальних шляхів.

Таким чином, ми визначили методичні підходи, специфічні епідеміологічні принципи побудови заходів боротьби з інфекційними хворобами та дали обґрунтування ролі і місця кожного з них у різних групах інфекційних хвороб з урахуванням законів загальної епідеміології. Використання цих теоретичних положень дозволить підвищити ефективність боротьби з інфекційними хворобами на практиці. Озброївшись наведеними принципами, ми можемо досягти основних завдань у боротьбі з інфекційними захворюваннями, які постають на сучасному етапі.

Основні напрями профілактики інфекційних захворювань сформульовано Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) в її програмному документі. У 1998 році Європейським бюро ВООЗ була прийнята Програма «Здоров'я-21: Політика досягнення здоров'я

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

для всіх в Європейському регіоні ВООЗ – 21 задача на 21 сторіччя». Сьомою задачею зазначеної програми є «Скорочення розповсюдженості інфекційних захворювань». До 2020 р. повинно відбутися значне скорочення поширеності інфекційних захворювань за рахунок систематичних програм з елімінації та ерадикації, а також боротьби з інфекційними захворюваннями, які являють проблему для суспільної охорони здоров'я [14, 15].

Поняття «Ерадикація» (повна ліквідація) передбачає відсутність випадків захворювання серед людей і відсутність циркуляції збудника як біологічного виду в природі в глобальному масштабі (тобто – викорінення нозологічної форми інфекції завдяки викоріненню збудника). За термінологією ВООЗ, «ерадикація» – це постійне збереження у всьому світі на нульовому рівні числа нових випадків інфекції, викликаних конкретним збудником, в результаті цілеспрямованих зусиль. При цьому подальше проведення профілактичних заходів не потрібне.

«Елімінація» (часткова ліквідація хвороб) – доведення до нульового рівня частоти нових випадків конкретного захворювання в певному географічному районі в результаті цілеспрямованих зусиль. При цьому подальше проведення профілактичних заходів потрібно.

Враховуючи ці положення та власний досвід, основні завдання та напрями боротьби з інфекційними захворюваннями можна сформулювати з 6 пунктів.

I завдання. Повна ліквідація, викорінення, ерадикація інфекційної хвороби та її збудника як біологічного виду на всій земній кулі.

Зараз вважається повністю ліквідованою натуральна віспа. В 1977 р. в Сомалі був зареєстрований останній випадок захворювання на планеті. В 1980 р. проголошено про ліквідацію натуральної віспи в усьому світі, в 1983 р. була скасована вакцинація проти віспи. Наступним кандидатом на ерадикацію у всьому світі є поліомієліт. За завданням ВООЗ до 2000 р. повинна бути припинена передача поліомієліту в Регіоні, до 2003 р. сертифікація ерадикації повинна бути здійснена в кожній країні. В Україні ця стратегія виконана [13].

II завдання. Елімінація інфекцій на певних великих територіях.

Завдання елімінації в Європейському регіоні ВООЗ поставлено відносно кору і краснухи. Для досягнення цієї мети ВООЗ рекомендує такі ключові стратегії [16]:

- досягнення і стійке підтримання високого рівня охоплення дворазовим щепленням проти кору і краснухи на базі високоякісної щепної роботи;
- забезпечення можливості повторної імунізації проти кору і краснухи шляхом проведення додаткової імунізації сприйнятливого населення відповідно з національними задачами по зниженню захворюваності на кір і краснуху;

- удосконалення системи епідеміологічного нагляду шляхом ефективного розслідування випадків захворювання та їх лабораторного підтвердження;

- підвищення доступності цінної та високоякісної інформації для медичних співробітників і суспільства щодо ефективності та ризиків, пов'язаних з імунізацією проти кору і краснухи.

III завдання. Зниження захворюваності шляхом подальшого вдосконалення управління керованими інфекціями та досягнення конкретного рівня поширення цих інфекцій. А саме:

- показник розповсюдженості дифтерії повинен становити менш ніж 0,1 на 100 тис. нас.;

- кількість нових випадків передачі вірусу гепатиту В повинна бути скорочена не менш ніж на 80 % за рахунок включення вакцини проти гепатиту В у програму імунізації дітей;

- повинен бути забезпечений рівень розповсюдженості, який складає менш ніж 1 на 100 тис. нас. стосовно епідемічного паротиту, кашлюку, інфекцій, викликаних *Haemophilus influenzae* типу b;

- рівень розповсюдженості вродженого сифілісу повинен становити менш ніж 0,1 на 1000 народжених живими;

- рівень розповсюдженості вродженої краснухи повинен становити менш ніж 0,01 на 1000 народжених живими.

До 2015 р. захворюваність на малярію в будь-якій країні повинна бути скорочена до показника менш ніж 5 на 100 тис. нас., смертельних випадків від малярії не повинно бути взагалі.

IV завдання. Вивчення закономірностей некерованих інфекцій та розробка форм і методів управління ними.

Щодо цього напряму боротьби ВООЗ передбачає, що кожна країна повинна забезпечити послідовне і безперервне впровадження програм, спрямованих на зниження смертності і негативних наслідків для здоров'я, пов'язаних із:

- ВІЛ-інфекцією та СНІДом;
- іншими захворюваннями, що передаються статевим шляхом;
- туберкульозом;
- гострими респіраторними і діарейними інфекціями у дітей.

V завдання. Вивчення крайових, регіональних особливостей інфекційної патології та удосконалення системи епідеміологічного нагляду. На нашу думку, це є важливим напрямом розробки і впровадження на основі специфічних принципів профілактики найбільш ефективних і дієвих заходів боротьби.

VI завдання. Відкриття нових збудників інфекційних хвороб, вивчення їх властивостей, клінічних та епідемі-

ологічних проявів, розробка методів і засобів боротьби з ними.

Після ліквідації натуральної віспи за останні десятиліття вперше виявлені нові (раніше не відомі) збудники близько 40 інфекцій. Це геморагічні лихоманки Ласа, Ебола, Марбург, Денге, карельська, Венесуельська, астраханська, бразильська, легіонельоз, бореліоз Лайма, хелікобактеріоз, ерліхіоз, ВІЛ-інфекція, віруси гепатитів D, E, C, TT, гранулоцитарний анаплазмоз людини, SARS (атипова пневмонія), пташиний грип (H5N1, H7N7), близькосхідний респіраторний синдром (MERS-CoV) та інші [1, 2, 17]. Вивчення їх поширення, епідеміологічних особливостей – важлива задача в розробці раціональних заходів боротьби.

Підсумовуючи все вищесказане, можна констатувати, що при науковому обґрунтуванні програм і заходів боротьби з інфекційними хворобами необхідно спиратися на специфічні принципи комплексності та впливу на провідну ланку, враховуючи сучасний стан епідемічного процесу, накопичений досвід та нові наукові розробки. Виконання основних положень Програми ВООЗ «Здоров'я-21» потребує об'єднання зусиль науки і практики, оптимізації епідеміологічного нагляду й інтенсифікації профілактичних заходів.

Література

1. Епідеміологія : підручник для студ. вищих мед. закладів / за ред. І.П. Колеснікової. – Вінниця: Нова книга, 2012. – С. 12-39.
2. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. Эпидемиология: Учебник. – СПб: ООО «Изд-во Фолиант», 2008. – 752 с.
3. Загальна епідеміологія: навч. посіб. / Н.О. Виноград, З.П. Васишин, Л.П. Козак, Т.А. Романенко. – К.: ВСВ «Медицина», 2010. – 198 с.
4. Спеціальна епідеміологія: навч. посіб. / Н.О. Виноград, З.П. Васишин, Л.П. Козак. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 344 с.
5. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник для ВУЗов / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. – М.: «Медицина», 2007. – 397 с.
6. Громашевский Л.В. Общая эпидемиология: руководство для врачей и студентов санитарно-гигиенических факультетов / Л.В. Громашевский. – М.: «Медицина», 1965. – 290 с.
7. Павловский Е.Н. Современное состояние учения о природной очаговости болезней человека / Е.Н. Павловский // Природноочаговые болезни человека. – М., 1960. – С. 6-41.
8. Саморегуляция паразитарных систем: (молекулярно-генетические механизмы) // В.Д. Беляков, Д.Б. Голубев, Г.Д. Каминский, В.В. Тец. – Л.: Медицина, 1987. – 240 с.
9. Черкасский Б.Л. Системный подход в эпидемиологии / Б.Л. Черкасский. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
10. Черкасский Б.Л. Эпидемиологический надзор / Б.Л. Черкасский. – М.: Медицина, 2002. – 208 с.

11. Солодовников Ю.П. Теория соответствия – научная основа эпидемиологического надзора за кишечными инфекциями / Ю.П. Солодовников // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 2. – С. 35-38.

12. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики острых кишечных инфекций и бактериальных пищевых отравлений (Обзор) / [В.Д. Ванханен, А.Д. Усенко, В.В. Ванханен и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 78-88.

13. Поліомієліт: імунопрофілактика та її вплив на еволюцію епідемічного процесу / [В.І. Задорожна, А.Ф. Фролов, Н.Л. Зубкова та ін.]; за редакцією В.І. Задорожної. – К.: ДІА, 2012. – 272 с.

14. Здоровье-21: Политика достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ // 21 задача на 21-е столетие: Европейский Региональный Комитет ВОЗ, 48-я сессия, Копенгаген, 14-18 сентября 1998 г. – Копенгаген: ВОЗ, 1998. – 231 с.

15. Бобылева А.А. Подходы Всемирной организации здравоохранения по вопросам эпидемиологического контроля за инфекционными болезнями в Европейском регионе / А.А. Бобылева, С.Т. Бережной, Л.Н. Мухарская // Современные инфекции. – 2000. – № 4. – С. 4-7.

16. Элиминация кори и краснухи и предупреждение врожденной краснушной инфекции. Стратегический план Европейского региона ВОЗ 2005-2010 гг. – Копенгаген: ВОЗ, 2005. – 31 с.

17. Ничик Н.А. Близкосхідний респіраторний синдром / Н.А. Ничик, Н.Г. Завіднюк, Н.Ф. Федчишин // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 4 (78). – С. 71-75.

PRINCIPLES OF PREVENTIVE AND ANTI-EPIDEMIC MEASURES, DIRECTIONS FOR THE CONTROL OF INFECTIOUS DISEASES

T.A. Romanenko

SUMMARY. *The study presents a scientific approach to elaboration of preventive and anti-epidemic measures against infectious diseases, promoting reasonable administration of theoretical laws of classical epidemiology to improve the effectiveness of anti-epidemic service in actual practice. The principles of comprehensiveness and impact on the leading element of the epidemic process are essential in control of various groups of infectious diseases. Their reasonable application is necessary to achieve the objectives of eradication, elimination and control of communicable diseases.*

Key words: *infectious diseases, epidemic process, preventive and anti-epidemic measures, comprehensiveness, impact on the leading element, eradication, elimination, control.*

Отримано 20.03.2015 р.

В.Д. Москалюк, Х.І. Возна

ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Буковинський державний медичний університет

Серцево-судинні захворювання – важлива не-інфекційна супутня патологія та причина смерті ВІЛ-інфікованих осіб. ВІЛ-інфекція збільшує ризик кардіоваскулярної патології внаслідок: активації системного запалення, гіперкоагуляції та зменшення реактивності судин. Ці ефекти частково зворотні за умови успішного противірусного лікування. Хоча певні антиретровірусні препарати сприяють розвитку атеросклерозу та збільшують ризик несприятливих серцево-судинних подій, важливішою є довгострокова вигода від хронічного пригнічення ВІЛ та відновлення імунітету. Важливими предикторами серцево-судинних захворювань серед ВІЛ-інфікованих осіб залишаються й традиційні фактори ризику – куріння, гіперліпідемія та резистентність до інсуліну.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, антиретровірусна терапія, серцево-судинні захворювання.

Незважаючи на беззаперечний успіх у лікуванні ВІЛ-інфекції, паралельно зі збільшенням середньої тривалості життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів зростає й кількість різноманітних неінфекційних ускладнень. Чільне місце серед цих супутніх недуг займають серцево-судинні захворювання та метаболічні порушення. Нещодавні когортні дослідження містять вагомі докази щодо більшого в 1,5-2 рази ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, аніж у загальній популяції [1, 2]. Так, ураження серця є безпосередньою причиною смерті 1-3 % ВІЛ-позитивних пацієнтів, тоді як за даними автопсії це ускладнення реєструється в приблизно 40 % хворих з термінальною стадією ВІЛ-інфекції [3]. Тому питанню вивчення можливих етіопатогенетичних механізмів розвитку ВІЛ-асоційованої кардіоваскулярної патології відведено значну частину програм наукових досліджень вчених-медиків різних країн.

У літературі багато свідчень на підтримку ролі запалення та ендотеліальної активації і дисфункції у розвитку атеросклерозу в загальній популяції [4-6]. В основі процесу запалення при атеросклерозі лежить складна взаємодія між ліпопротеїдами плазми крові, клітинами запалення (моноцитами/макрофагами

і Т-лімфоцитами), елементами судинної стінки – ендотеліальними і гладком'язовими клітинами (ГМК) та екстраклітинним матриксом. Порушення цілісності судинного ендотелію призводить до змін властивостей судинної стінки, що сприяє адгезії тромбоцитів і моноцитів, які надалі диференціюються в макрофаги, що відіграють ключову роль у формуванні атеросклеротичної бляшки та прогресуванні ушкодження. Зміни судинної стінки, своєю чергою, викликають ендотеліальну дисфункцію та запалення судинної стінки з активацією клітинного й гуморального імунітету, проліферацією ГМК, утворенням пінних клітин [7].

Ініціатором атеросклеротичного процесу завжди є ушкодження (первинна альтерація) ендотелію судинної стінки. Ендотеліальна дисфункція супроводжується: 1) збільшенням адгезивності ендотелію до лейкоцитів і тромбоцитів унаслідок посилення експресії генів, що кодують структуру молекул клітинної адгезії (Е- і Р-селектинів, VCAM-1, ICAM-1); 2) збільшенням проникності ендотелію для білків плазми крові, зокрема ліпопротеїнів низької щільності; 3) збільшенням прокоагулянтних і зменшенням антикоагулянтних властивостей ендотелію; 4) зменшенням утворення вазодилаторів (зокрема оксиду нітрогену – NO) і збільшенням продукування вазоконстрикторних речовин, унаслідок чого істотно порушується залежне від ендотелію розширення кровоносних судин; 5) збільшенням синтезу і вивільнення прозапальних цитокінів, хемокинів, факторів росту та інших біологічно активних речовин [6].

Хронічне запалення, гіперкоагуляція, активація молекул адгезії та тромбоцитів – основа патогенезу ендотеліальної дисфункції у нелікованих ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Молекулярні механізми, за допомогою яких ВІЛ індукує ендотеліальну дисфункцію, ще повністю не з'ясовані, проте були запропоновані кілька теорій, які в даний час вивчаються. Так, у світовій літературі є дані про безпосереднє інфікування ендотелію ВІЛом [8], хоча пряма цитопатична дія вірусу на ендотеліоцити ще потребує підтвердження. Більш доведеною є схема ВІЛ-індукованого ураження ендотеліальних клітин через каскад запальних реакцій, що також є важливою ланкою

в патогенезі ВІЛ-інфекції. Ендотеліальна дисфункція може бути обумовлена й ВІЛ-індукованою та ВААРТ-асоційованою дисліпідемією та метаболічним синдромом [9]. Не менш важливим патогенетичним фактором ушкодження ендотелію може бути індукована антиретровірусними препаратами (передусім інгібіторами протеази та азидотимідином) ендотеліотоксичність [10-12].

Безпосередній вплив вірусу імунодефіциту людини

Цілком імовірно, що зростання вірусного навантаження сприяє постійній активації ендотелію як внаслідок прямого вірусного впливу, так і супутньої запальної реакції. Дослідження продемонструвало чотириохкратне зростання смертності від серцево-судинних ускладнень серед ВІЛ-позитивних пацієнтів з вищим рівнем вірусного навантаження (ВН), незалежно від кількості CD4⁺-лімфоцитів [13]. Коливання ВН під час противірусної терапії також корелює з несприятливими змінами потік-опосередкованої дилатації плечової артерії [14]. І хоча деякі дослідники не показали жодного зв'язку між високим вірусним навантаженням і кардіоваскулярною патологією [15], більшість вчених досягли згоди в питанні взаємозв'язку між рівнем ВН, хронічною запальною активністю та ендотеліальною дисфункцією. Крім того, нещодавні результати підтверджують, що ВІЛ-віремія є достовірним предиктором гострого інфаркту міокарда незалежно від числа CD4⁺-лімфоцитів [16].

Деякі вірусні білки також сприяють судинним ускладненням. Так, gp120, глікопротеїн оболонки ВІЛ, може стимулювати вироблення ендотеліну-1 та фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), які, своєю чергою, є потужними вазоконстрикторами [17]. Інше дослідження показало, що gp120 значно підвищує експресію ендотеліальних молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1), не впливаючи на експресію молекул адгезії судинних клітин (VCAM-1) та Е-селектину [18]. Крім того, цей вірусний глікопротеїн значно знижує експресію ендотеліальної NO-синтази та ендотелій-залежну вазорелаксацію коронарних артерій, попередньо оброблених TNF- α , отже поєднання gp120 і TNF- α підвищують експресію ICAM-1 [19]. Дослідники виявили, що й вірусні білки Tat і Nef також є потенційними інгібіторами експресії ендотеліальної NO-синтази [10].

ВІЛ-індукована імунна активація та запальна реакція

Багато когортних досліджень вказують на те, що незалежними предикторами майбутніх серцево-судинних ушкоджень у популяції в цілому, а також серед ВІЛ-інфікованої когорти населення є підвищені рівні С-реактивного білка (СРБ), гострофазового реагенту, та інтерлейкіну (ІЛ)-6, цитокіну, що продукується моноцитами і лімфоцитами та є стимулятором вивільнення С-реактивного білка з гепатоцитів [5,

20-22]. Згідно із сучасними поглядами, СРБ є не лише чутливим маркером запалення, а й відіграє важливу роль у патогенезі та прогресуванні процесів судинного ураження, виникнення та дестабілізації атеросклеротичних бляшок і тромботичної оклюзії судин. Він активує систему комплементу, фібриноген і систему коагуляції, блокує продукцію медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран, бере участь у реалізації функцій імунокомпетентних клітин – стимулює захоплення макрофагами ліпопротеїнів, посилює адгезію лейкоцитів до ендотелію, тобто регулює запальний каскад [23]. Завдяки тому, що концентрація цього гострофазового білка при запаленні підвищується більше ніж у 10, а інколи і в 100 разів, а також завдяки прямому зв'язку між змінами рівня СРБ і тяжкістю та динамікою клінічних проявів, СРБ є найбільш специфічним і чутливим клініко-лабораторним індикатором запалення та некрозу [24].

Зокрема, в дослідженні, проведеному групою вчених на чолі з Kuller L.H. [20], вихідні рівні С-реактивного білка та ІЛ-6 були пов'язані з підвищеним ризиком ССЗ. Була виявлена сильна пряма кореляція між зростанням показників вірусного навантаження у ВІЛ-інфікованих пацієнтів через 1 місяць після припинення антиретровірусної терапії та рівнем ІЛ-6 ($p=0,0003$). Українські дослідники також встановили достовірне підвищення вмісту СРБ у ВІЛ-інфікованих осіб та хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, але не дивлячись на тенденцію до підвищення його вмісту від стадії до стадії, він не виявив достовірного зв'язку з тяжкістю захворювання [25]. Танзанійські вчені показали значне збільшення й багатьох інших прозапальних цитокінів у ВІЛ-інфікованих хворих та їх позитивну кореляцію з рівнем РНК ВІЛ [26]. Зазначимо, що у пацієнтів, які отримують безперервну антиретровірусну терапію, рівні прозапальних цитокінів і СРБ не досягають нормальних показників здорового населення [27], що може свідчити про наявність хронічного запалення та імунної активації за невизначального рівня РНК ВІЛ. Так, в багатонаціональному дослідженні з питань вивчення атеросклерозу – MESA [22], серед ВІЛ-інфікованих учасників зі зниженням вірусного навантаження до невизначального рівня, показники високочутливого СРБ (вч-СРБ) та ІЛ-6 були підвищені на 38 та 60 % відповідно, порівняно з контрольною групою. Крім того, у ВІЛ-інфікованих «елітних контролерів» (осіб, які здатні підтримувати невизначальний рівень РНК ВІЛ за відсутності антиретровірусної терапії) та у пацієнтів з ВААРТ-асоційованою ВІЛ супресією виявляють більшу активацію CD8⁺ і CD4⁺ Т-клітин порівняно з неінфікованими особами [28].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Іншим імовірним механізмом, за допомогою якого ВІЛ-інфекція спричиняє постійну імунну активацію, є ушкодження шлунково-кишкової лімфатичної системи та слизового бар'єру з підвищеною мікробною транслокацією (МТ) [29, 30]. У 2006 р. J.M. Brenchley зі співавт. описали транслокацію мікробів або мікробних продуктів без явних ознак бактеріємії як одну з основних причин системної імунної активізації при ВІЛ-інфекції [29]. Дослідники вивчали зміни вмісту в плазмі крові ліпополісахариду (ЛПС), основного компонента клітинних мембран грамнегативних бактерій, що має сильні імуногенні властивості і широко використовується в якості маркера МТ. Виявили, що рівень ліпополісахариду значно підвищується у ВІЛ-інфікованих, що корелює з імунною активацією. Більш того, успішна вірусологічна відповідь на лікування знижує рівень ЛПС, втім, не до рівня неінфікованого контролю. Крім ЛПС, при хронічній ВІЛ-інфекції в крові зростає рівень ЛПС-зв'язуючого білка і розчинного CD14 (sCD14), біомаркерів, що є сильними предикторами захворюваності та смертності при ВІЛ-інфекції [31]. Ці та інші дані чітко підтверджують припущення, що ЛПС прямо стимулює імунну систему *in vivo*.

ЛПС володіє потужним прозапальним ефектом, а також активує моноцити та вироблення ними тканинного фактору, що, своєю чергою, може призвести до прокоагулянтного ефекту і збільшення ризику гострого тромбозу. ЛПС негативно впливає і на функцію ендотелію – застосування ендотоксину у здорових добровольців спричиняє швидке погіршення ендотеліальної релаксації судин. Всі ці дані свідчать про те, що у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією високі рівні ЛПС, що може призвести до хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції, а в підсумку до прискореного розвитку атеросклерозу [31].

Порушення в системі гемокоагуляції

У міру розвитку інфекційного процесу в крові ВІЛ-позитивних пацієнтів виявляють зміни рівня факторів, що відображають персистентну активацію ендотелію судин або їх ушкодження і впливають на функціонування системи коагуляції-антикоагуляції в кров'яному руслі. У крові ВІЛ-інфікованих осіб дослідники встановили збільшення вмісту фактора VIII фон Віллебранда, за допомогою якого здійснюється адгезія тромбоцитів на мембрані ендотеліальних клітин (ЕК), що веде до тромбоутворення. При цьому кількість фактора Віллебранда корелює зі зменшенням числа CD4⁺-Т-лімфоцитів, рівнем β2-мікроглобуліну і вірусним навантаженням, тобто чинниками, що відображають патогенез захворювання [32]. Ці ж дані знайшли підтвердження у роботах вітчизняних вчених [33, 34]. Москалюк В.Д. та Меленко С.Р. також довели, що СНІД-асоційовані інфекції (хронічний

гепатит С, хронічний гепатит В, туберкульоз легень, герпетичні інфекції, уrogenітальний хламідіоз та ін.) поглиблюють лейко-, лімфопенію, а також дисфункцію ендотелію, причому найбільший вплив на підвищення рівня тромбомодуліну, Е-селектину і фактора Віллебранда мають HBV і, особливо, HCV, інфікування якими супроводжують ВІЛ-інфекцію.

Стан гіперкоагуляції крові у ВІЛ-інфікованих осіб пов'язаний також зі збільшенням вмісту в крові інгібітора активатора плазміногену, що сприяє тромбоутворенню, і зменшенням рівня антикоагулянтного S-білка [32]. У патогенезі захворювання значне зниження числа CD4⁺-лімфоцитів у крові супроводжувалося збільшенням вмісту розчинного тромбомодуліну, тобто відбувалося відщеплення від поверхні ЕК тромбомодуліну, наявність якого забезпечує антитромбогенні функції внутрішньої поверхні судин [35]. Збільшення вмісту в крові маркерів активації і ушкодження ЕК, представлених вище, мабуть, пов'язано з кисневим вибухом, оскільки антиоксидантна терапія хворих на СНІД призводила як до поліпшення клінічного перебігу захворювання, так і до зменшення цих показників [36]. Разом з тромбоутворенням у судинному руслі у невеликої частини ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тромботичною тромбоцитопенічною пурпурою і рідкісною тромботичною мікроангіопатією дисфункція ендотелію виявлялася також локальною проліферацією мікросудинних ендотеліальних клітин за відсутності запального процесу [37]. При цьому сироватка крові таких хворих містила фактори, які при її використанні *in vitro* через активацію Fas-ліганда викликали апоптоз ендотеліальних клітин [38].

Недавні патогенетичні дослідження показують, що ВІЛ-інфекція може модулювати активність коагуляції через тканинний фактор (ТФ), а також через тромбоцити. Так, у ретроспективному дослідженні випадок-контроль у ВІЛ-інфікованих хворих зафіксовано підвищені рівні розчинного ТФ ще за 4 місяці до серцево-судинних подій [39]. В іншому крос-секційному дослідженні експресія тканинного фактору корелювала безпосередньо з рівнем РНК ВІЛ та була збільшена у ВІЛ-інфікованих пацієнтів порівняно з неінфікованими особами [40]. У цьому ж дослідженні рівні ТФ корелювали з рівнями Д-димеру (продукт розпаду фібрину) та розчинного CD14 (маркеру, чутливого до впливу ліпополісахаридів бактерій).

Тромбоцити забезпечують додатковий зв'язок між ВІЛ-опосередкованим запаленням та коагуляцією, оскільки активуються в місцях інфекції чи травми і взаємодіють з моноцитами, лімфоцитами та ендотеліальними клітинами, що, в свою чергу, сприяє атеротромбозу [41]. *Ex vivo* дослідження показали значну активацію тромбоцитів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів порівняно з серонегативними особами [42].

БААПТ та серцево-судинні ризики

Антиретровірусна терапія, з точки зору серцево-судинних ефектів, є свого роду «палицею з двома кінцями». Лікування антиретровірусними препаратами знижує вірусне навантаження та концентрацію маркерів запалення, а отже й ризик кардіоваскулярної патології. Однак цей позитивний вплив може бути знівельований прямим токсичним впливом ліків на ендотелій, а також розвитком БААПТ-індукованого метаболічного синдрому. Цілком імовірно, що наслідки протівірусної терапії залежать від кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів та рівня вірусного навантаження до її початку.

Група дослідників на чолі з Kristoffersen [43] продемонстрували нормалізацію або ж значне зниження рівнів Е-селектину, ICAM-1, VCAM-1 та СРБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів через два місяці після початку етіотропної терапії. Ці ж зміни збереглися після 14 місяців БААПТ, за винятком Е-селектину, рівень якого вже не змінювався. Подібні результати були отримані й в інших когортних дослідженнях – значне зниження рівнів фактора Віллебранда та VCAM-1 після шести місяців антиретровірусної терапії, без очевидної різниці між режимами на основі інгібіторів протеаз (ІП) або ж нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) [44].

В останні роки значна увага дослідників приділялась абакавіру, нуклеозидному інгібітору зворотної транскриптази, якого часто пов'язують з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій [45-47]. У той час, як SMART пов'язувало застосування препарату із зростанням маркерів системного запалення [48], інші дослідження, такі як MACS [46] та HEAT [47], продемонстрували зниження рівня системних прозапальних цитокінів, незалежно від того чи входив абакавір до схем БААПТ. Ще в одній доповіді було наголошено на тому, що зазначений препарат пригнічує функцію ендотелію і пов'язаний зі зниженням потік-опосередкованої дилатації плечової артерії [49].

Антиретровірусні препарати пов'язані з порушеннями вазомоторної реактивності. Так, ритонавір сприяє зменшенню експресії ендотеліальної NO-синтази у культурі людських коронарних ендотеліальних клітин [50]. Точно так само, використання комбінованих антиретровірусних препаратів, які включають зидовудин та індинавір, у щурів спричиняє збільшення рівня ендотеліну-1, маркеру ушкодження ендотелію та індуктору вазоконстрикції [10].

Вірус імунодефіциту людини є відомим фактором ризику гіпертригліцеридемії, підвищення рівнів ліпопротеїнів низької щільності, відповідно, зниження рівнів ліпопротеїнів високої щільності та розвитку резистентності до інсуліну [51]. У БААПТ-наївних хворих вищі рівні РНК ВІЛ незалежно пов'язані з ліпопротеїнами дуже

низької щільності і тригліцеридами. У пацієнтів з низьким числом CD4⁺-Т-лімфоцитів високий ризик інсулінорезистентності [52]. Таким чином, зміни обміну речовин, які часто приписують БААПТ, важко інтерпретувати через те, що ці порушення є наслідком впливу безпосередньо самої інфекції. Тим не менш, прийнято вважати, що ІП та НІЗТ пов'язані з такими метаболічними побічними ефектами, як ліподистрофія і проатерогенні зрушення ліпідного профілю.

Інгібітори протеаз блокують каталітичну ділянку протеази ВІЛ-1. Ця ділянка гомологічна з частинами двох людських білків, які регулюють ліпідний обмін: цитоплазматичним ретинолзв'язуючим білком I (CRABP-1) та рецептором ліпопротеїдів низької щільності (LRP). Є гіпотеза, хоча й без значної експериментальної підтримки, що така гомологічність дозволяє ІП втручатися в роботу цих білків та спричиняти метаболічні й соматичні зміни (дисліпідемію, резистентність до інсуліну, підвищений рівень С-пептиду та ліподистрофію). Є також докази того, що ІП безпосередньо перешкоджають поглинанню глюкози інсулін-чутливими тканинами, такими як жирова та м'язова, шляхом селективного пригнічення переносника глюкози GLUT4 [53]. Підтвердженням цих даних є те, що використання ритонавіру окремо або в поєднанні з деякими іншими інгібіторами протеази, такими як індинавір або лопінавір, за даними літератури, пов'язане зі змінами ліпідного профілю сироватки крові (зменшення кількості ліпопротеїдів високої щільності і збільшення ліпопротеїдів низької щільності, загального холестерину, тригліцеридів). Крім того, застосування цих препаратів сприяє змінам у розподілі жирових відкладень, таких як втрата жирового шару під шкірою на руках, ногах, щоках, зменшення сідниць, накопичення внутрішньочеревного жиру. Таке центральне ожиріння є ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи інфаркт міокарда [54]. Використання деяких із цих агентів пов'язане й зі збільшенням резистентності до інсуліну [54]. ІП також порушують функцію ендотелію та стимулюють формування атерогенних бляшок [55].

Аналогічні метаболічні ускладнення були виявлені при використанні АРВ-препаратів інших груп. Показано, що використання нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази – аналога тимідину, зокрема ставудину, призводить до зростання рівня тригліцеридів у сироватці крові, сприяє розвитку резистентності до інсуліну та підшкірної жирової атрофії (яка, в свою чергу, також пов'язана з резистентністю до інсуліну) [56]. Проатерогенні зміни ліпідного профілю сироватки крові спостерігаються і при використанні нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, особливо ефавіренца [57].

Варто зазначити, що інгібітори протеаз першого покоління (такі, як індинавір, лопінавір) порівняно з

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

препаратами другого покоління (атазанавір, дарунавір) спричиняють значно більші метаболічні порушення [58], тоді як нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ефавіренц) – більше зростання рівнів загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності порівняно з новими інгібіторами протеаз [59].

Роль традиційних факторів ризику

Не варто недооцінювати й ролі традиційних факторів ризику. У середовищі ВІЛ-інфікованих пацієнтів вони значно поширеніші, аніж серед загальної популяції (наприклад, куріння, гіпертонія та цукровий діабет тощо) [60]. Колектив вчених на чолі з Andrew Carr [61] вивчав безсимптомну ішемію міокарда у ВІЛ-інфікованих дорослих. Дослідники виявили, що розвитку ішемічної хвороби серця у ВІЛ-позитивних пацієнтів сприяли перш за все традиційні фактори ризику, тоді як прийом антиретровірусних препаратів певної групи чи тривалість ВААРТ не були пов'язані з більш високим рівнем поширення безсимптомної ішемії міокарда.

Отже, патогенетичні механізми ВІЛ-асоційованих серцево-судинних ускладнень залишаються предметом дискусій, проте дослідження показують, що сама ВІЛ-інфекція посилює додаткові проатерогенні механізми, пов'язані з імунною активацією, запаленням, коагуляцією, а також змінами рівнів ліпопротеїнів (наприклад, ліпопротеїнів високої щільності). Деякі з цих механізмів послаблюються, хоча не повністю, з початком ВААРТ, що пов'язано з пригніченням реплікації ВІЛ. Проте ВААРТ також може і збільшити ризик розвитку ССЗ. Немає сумнівів, що використання ВААРТ для забезпечення адекватного зниження вірусного навантаження має важливе значення для успішного клінічного лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але досвід показує, що такі пацієнти мають підвищений ризик дисліпідемії, ліподистрофії, інсулінорезистентності, особливо якщо режим ВААРТ містить інгібітор протеази.

Тим не менш, варто звернути увагу на проведене SMART дослідження, яке довело, що без лікування ВІЛ-інфекція збільшує ризик несприятливих серцево-судинних подій, а пацієнти, які отримують безперервну антиретровірусну терапію, мають нижчий ризик розвитку кардіоваскулярних захворювань порівняно з тими, хто отримує інтермітуючу терапію з метою підтримання кількості CD4⁺ на рівні 250 клітин/мм³ [62]. Аналогічне дослідження, проведене Kuller, продемонструвало значне збільшення прозапальних маркерів ІЛ-6 та Д-димеру у пацієнтів з інтермітуючою протівірусною терапією [63]. Дослідження взаємозв'язку імунних маркерів та серцево-судинних уражень, нещодавно опубліковане Silverberg M.J. та колегами [64], показало значно збільшений ризик розвитку інфаркту міокарда серед ВІЛ-інфікованих хворих з меншою кількістю CD4⁺-

лімфоцитів. Ці, а також ряд інших спостережень когорти ВІЛ-інфікованих стверджують, що такі пацієнти повинні розпочинати ВААРТ за значно вищих показників CD4⁺ задля зменшення ризику інфаркту міокарда та інших серцево-судинних уражень [65, 66].

Висновки

1. Серцево-судинні захворювання – важлива неінфекційна супутня патологія та причина смерті ВІЛ-інфікованих осіб.

2. ВІЛ-інфекція збільшує ризик серцево-судинних захворювань внаслідок активації системного запалення, гіперкоагуляції та зменшення реактивності судин. Ці ефекти частково зворотні за умови успішного проти-вірусного лікування.

3. Хоча певні антиретровірусні препарати сприяють розвитку атеросклерозу та збільшують ризик несприятливих серцево-судинних подій, важливішою є довгострокова вигода від хронічного пригнічення ВІЛ та відновлення імунітету.

4. Важливими предикторами серцево-судинних захворювань серед ВІЛ-інфікованих осіб залишаються й традиційні фактори ризику – куріння, гіперліпідемія та резистентність до інсуліну.

Література

1. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease / V.A. Triant, H. Lee, C. Hadigan, S.K. Grinspoon // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, N 7. – P. 2506-2512.
2. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction / [M.S. Freiberg, C.C. Chang, L.H. Kuller et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – Vol. 173, N 8. – P. 614-622.
3. Cardiovascular manifestations in human immunodeficiency virus-infected patients / [Ch. Khunnawat, S. Mukerji, D. Havlichek et al.] // *Am. J. Cardiology.* – 2008. – Vol. 102, N 5. – P. 635-642.
4. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review / [J. Danesh, S. Kaptoge, A.G. Mann et al.] // *PLoS Med.* – 2008. – N 5. – P. e78.
5. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1 / [J. Amar, J. Fauvel, L. Drouet et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – N 24. – P. 1083-1088.
6. Клименко М.О. Атеросклероз як запалення / М.О. Клименко, Ю.О. Атаман // *Експериментальна та клінічна медицина.* – 2007. – № 4. – С. 4-12.
7. Ханюков О.О. Рівень С-реактивного білка плазми крові та стан системи цитокінів у хворих з мультифокальним атеросклерозом і цукровим діабетом / О.О. Ханюков // *Медицина транспорту України.* – 2012. – № 1. – С. 15-18.
8. Chiba T. Multivariate analysis of risk factors for autoimmune diseases patients with human immunodeficiency virus / T. Chiba, Y. Matsuzaki, M. Abei // *Human Immunol.* – 2006. – N 71. – P. 552-558.
9. HIV associated vascular diseases: structural and functional changes, clinical implications / [J.J. Monsuez, J.C. Charniot, L. Escaut et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 133, N 3. – P. 293-306.
10. Antiretrovirals induce direct endothelial dysfunction in vivo / B. Jiang, V.Y. Hebert, J.H. Zavecz, T.R. Dugas // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2006. – Vol. 42, N 4. – P. 391-395.

11. Andrade A.C.O. Endothelial function and cardiovascular diseases in HIV infected patient / A.C.O. Andrade, B.R. Cotter // *BJID*. – 2006. – Vol. 10. – P. 139-145.
12. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients / [P.Y. Hsue, P.W. Hunt, Y. Wu et al.] // *AIDS*. – 2009. – Vol. 24. – P. 2021-2027.
13. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy / [B. Marin, R. Thiebaut, H.C. Bucher et al.] // *AIDS*. – 2009. – Vol. 23, N 13. – P. 1743-1753.
14. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s / [F.J. Torriani, L. Komarow, R.A. Parker et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, N 7. – P. 569-576.
15. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction / [N. Friis-Moller, P. Reiss, C.A. Sabin et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, N 17. – P. 1723-1735.
16. Association of immunologic and virologic factors with myocardial infarction rates in a US Healthcare System / [V.A. Triant, S. Regan, H. Lee et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2010. – Vol. 55, N 5. – P. 615-619.
17. Якушин С.С. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов // *Клиницист*. – 2011. – № 2. – С. 6-12.
18. Ren Z. HIV-1 envelope glycoprotein 120 increases intercellular adhesion molecule-1 expression by human endothelial cells / Z. Ren, Q. Yao, C. Chen // *Lab. Invest.* – 2002. – Vol. 82, N 3. – P. 245-255.
19. Antiretrovirals induce endothelial dysfunction via an oxidant-dependent pathway and promote neointimal hyperplasia / [B. Jiang, A.R. Khandelwal, L.K. Rogers et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2010. – Vol. 117, N 2. – P. 524-536.
20. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection / [L.H. Kuller, R. Tracy, W. Belloso et al.] // *PLoS Med.* – 2008. – N 5. – P. e203.
21. Triant V.A. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction / V.A. Triant, J.B. Meigs, S.K. Grinspoon // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – N 51. – P. 268-273.
22. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection / [J. Neuhaus, D.R. Jr. Jacobs, J.V. Baker et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – N 201. – P. 1788-1795.
23. Авдеев С.Н. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2008. – № 4. – С. 26-32.
24. Роль С-реактивного білка в розвитку хронічної запальної реакції, атеросклерозу, інсулінорезистентності у хворих із поєднанням атеросклерозу та хронічного панкреатиту / Д.О. Гончарюк, Т.М. Христич, О.І. Федів, Я.М. Телекі // *Практична ангіологія*. – 2012. – № 3/4. – С. 26-30.
25. Діагностичне значення визначення С-реактивного білка у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС / В.М. Козько, К.В. Юрко, Г.О. Соломенник, А.А. Адейємі // *Інфекційні хвороби*. – 2015. – № 2. – С. 26-29.
26. Plasma cytokine levels in Tanzanian HIV-1-infected adults and the effect of antiretroviral treatment / [J.M. Haissman, L.S. Vestergaard, S. Sembuche et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 52, N 4. – P. 493-497.
27. Change in high-sensitivity C-reactive protein levels following initiation of efavirenz-based antiretroviral regimens in HIV-infected individuals / [C.M. Shikuma, H.J. Ribaudo, Y. Zheng et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 2011. – Vol. 27, N 5. – P. 461-468.
28. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy / [P.W. Hunt, J. Brechley, E. Sinclair et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – N 197. – P. 126-133.
29. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / [J.M. Brechley, D.A. Price, T.W. Schacker et al.] // *Nat. Med.* – 2006. – N 12. – P. 1365-1371.
30. Дьяченко А.Г. ВИЧ-инфекция и мукозный иммунитет / А.Г. Дьяченко, С.Л. Грабовый, П.А. Дьяченко // *Туберкулез, легочные хвороби, ВІЛ-інфекція*. – 2013. – № 4 (15). – С. 84-91.
31. Hsue P.Y. Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults / P.Y. Hsue, S.G. Deeks, P.W. Hunt // *J. Infect. Dis.* – 2012. – N 205. – P. 375-382.
32. Frangeul L. Human immunodeficiency virus in patients with AIDS, with and without cryoglobulinemia / L. Frangeul, L. Musset, P. Cresta // *Clin. Exp. Immunol.* – 2006. – Vol. 25, N 10. – P. 427-432.
33. Меленко С.Р. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД / С.Р. Меленко, В.Д. Москалюк // *Вісник наукових досліджень*. – 2009. – № 4. – С. 20-23.
34. Москалюк В.Д. ВІЛ-інфекція/СНІД / В.Д. Москалюк, С.Р. Меленко. – Чернівці: Видавництво Буковинського державного медичного університету, 2013. – 221 с.
35. Vogel A.R. Heads and Hearts. The Endothelial Connection / A.R. Vogel // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2766.
36. Expression of a new family of receptors similar to CXC chemokine receptors in endothelial cell precursors / [E. Devic, K. Riz-zoti, S. Bodin et al.] // *Pathol. Biol. (Paris)*. – 2009. – Vol. 47, N 4. – P. 330-338.
37. Weiler H. Thrombomodulin / H. Weiler, B.H. Isermann // *Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1, N 7. – P. 1515-1524.
38. Plasma from patients with idiopathic and human immunodeficiency virus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura induces apoptosis in microvascular endothelial cells / [J. Laurence, D. Mitra, M. Steiner et al.] // *J. Pathol.* – 2009. – Vol. 188, N 1. – P. 76-81.
39. Traditional risk factors and D-dimer predict incident cardiovascular disease events in chronic HIV infection / [E.S. Ford, J.H. Greenwald, A.G. Richterman et al.] // *AIDS*. – 2010. – N 24. – P. 1509-1517.
40. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation / [N.T. Funderburg, E. Mayne, S.F. Sieg et al.] // *Blood*. – 2010. – N 115. – P. 161-167.
41. Torre D. Platelets and HIV-1 infection: old and new aspects / D. Torre, A. Pugliese // *Curr. HIV Res.* – 2008. – N 6. – P. 411-418.
42. Platelet function and HIV: a casecontrol study / [C.S. Satchell, A.G. Cotter, E.F. O'Connor et al.] // *AIDS*. – 2010. – N 24. – P. 649-657.
43. Reduction in circulating markers of endothelial dysfunction in HIV-infected patients during antiretroviral therapy / [U.S. Kristof-fersen, K. Kofoed, G. Kronborg et al.] // *HIV Med.* – 2009. – Vol. 10, N 2. – P. 79-87.
44. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction / [D. Francis, S. Giannini, F. Baldelli et al.] // *AIDS*. – 2009. – Vol. 23, N 5. – P. 589-596.
45. Behrens G.M. Abacavir and cardiovascular risk / G.M. Behrens, P. Reiss // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2010. – N 23. – P. 9-14.
46. Inflammatory biomarkers and abacavir use in the Women's Interagency HIV Study and the Multicenter AIDS Cohort Study / [F.J. Palella, S.J. Gange, L. Benning et al.] // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24, N 11. – P. 1657-1665.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

47. Similar reductions in markers of inflammation and endothelial activation after initiation of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine: The HEAT Study / [G. McComsey, K. Smith, P. Patel et al.] // Abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Montreal, 2009 (February 8-11 2009). – P. 683LC.

48. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study / [S. Emery, J.A. Neuhaus, A.N. Phillips et al.] // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 197, N 8. – P. 1133-1144.

49. Association of abacavir and HIV disease factors with endothelial function in patients on long-term suppressive ART / [P. Hsue, Y. Wu, A. Schnell et al.] // Ibid. – P. 723.

50. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on vasomotor function and endothelial nitric oxide synthase expression / W. Fu, H. Chai, Q. Yao, C. Chen // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2005. – Vol. 39, N 2. – P. 152-158.

51. Oh J. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment / J. Oh, R.A. Hegele // Lancet Infect. Dis. – 2007. – Vol. 7, N 12. – P. 787-796.

52. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort / [W.M. El-Sadr, C.M. Mullin, A. Carr et al.] // HIV Med. – 2005. – Vol. 6, N 2. – P. 114-121.

53. Лечение ВИЧ-инфекции / [Альтфельд М., Беренс Г., Браун П. и др.]; под. ред. К.Хоффман, Ю.К.Рокштро. – М.: Р. Валент, 2012. – 736 с.

54. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy on the heart and vasculature / [M.P. Dubé, S.E. Lipschultz, C.J. Fichtenbaum et al.] // Circulation. – 2008. – N 118. – P. 36-40.

55. Molecular mechanisms of HIV protease inhibitor-induced endothelial dysfunction / X. Wang, H. Chai, Q. Yao, C. Chen // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2007. – Vol. 44, N 5. – P. 493-499.

56. Resistin levels in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy decrease in response to rosiglitazone / [D. Kamin, C. Hadigan, M. Lehrke et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, N 6. – P. 3423-3426.

57. Behrens G.M. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults / G.M. Behrens // N. Engl. J. Med. – 2005. – N 352. – P. 1721-1722.

58. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study / [J.M. Molina, J. Andrade-Villanueva, J. Echevarria et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – N 53. – P. 323-332.

59. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1 / [E.S. Daar, C. Tierney, M.A. Fischl et al.] // Ann. Intern. Med. – 2011. – N 154. – P. 445-456.

60. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy / [J.S. Currier, J.D. Lundgren, A. Carr et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118, N 2. – P. e29-35.

61. Asymptomatic myocardial ischaemia in HIV-infected adults / [A. Carr, B. Grund, J. Neuhaus et al.] // AIDS. – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 257-267.

62. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment / [W.M. El-Sadr, J.D. Lundgren, J.D. Neaton et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – N 355. – P. 2283-2296.

63. Kuller L. Elevated levels of interleukin-6 and D-dimer are associated with an increased risk of death in patients with HIV / L. Kuller // Fifteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). – 2008. – Abstract 139.

64. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care / [M.J. Silverberg, W.A. Leyden, L. Xu et al.] // AIDS. – 2014. – Vol. 65, N 2. – P. 160-166.

65. Risk for opportunistic disease and death after reinitiating continuous antiretroviral therapy in patients with HIV previously receiving episodic therapy: a randomized trial / [W.M. El-Sadr, B. Grund, J. Neuhaus et al.] // Ann. Intern. Med. – 2008. – N 149. – P. 289-299.

66. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel / [M.A. Thompson, J.A. Aberg, P. Cahn et al.] // JAMA. – 2010. – N 304. – P. 321-333.

ETIOPATHOGENETICAL MECHANISMS OF HIV-ASSOCIATED CARDIOVASCULAR DISEASES

V.D. Moskaliuk, Kh.I. Vozna

SUMMARY. Cardiovascular disease has emerged as an important non-infectious chronic comorbidity and cause of mortality for HIV-infected persons. HIV infection can increase CVD risk in several ways. These include: a) increases in systemic inflammation; b) increases in systemic hypercoagulability; c) decreases in vascular reactivity. These effects are at least partially reversible with successful ARV treatment. While the use of specific ARV drugs can adversely impact CVD risk, the long-term benefits of chronic HIV suppression and immune reconstitution achievable with HAART far outweigh any adverse adverse CVD impact. Treatable CVD risks such as smoking, hyperlipidemia, and insulin resistance, remain important predictors of CVD among HIV-infected persons.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, cardiovascular disease.

Отримано 21.03.2015 р.

А.М. Бондаренко

КРИПТОКОКОВИЙ МЕНІНГІТ - ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ (частина I)*

Центр діагностики і лікування інфекційних хвороб, м. Кривий Ріг

Проведений ретельний аналіз етіотропної терапії криптококового менінгіту. Показана необхідність повного перегляду старого вітчизняного клінічного протоколу з лікування криптококового менінгіту та внесення до нього істотних коректив відповідно до даних сучасних і перспективних досліджень. Етіотропна терапія криптококового менінгіту вимагає сьогодні забезпечення максимальної ефективності та безпеки. Показано, що вирішення цього завдання можливо досягти при: динамічному визначенні рівня антимікотичу в лікворі та сироватці крові хворого; динамічному визначенні чутливості криптококів до антимікотиків; ретельному доборі антимікотиків, їхніх комбінацій, доз і режимів введення; врахуванні можливих лікарських взаємодій при комбінуванні антимікотиків, а також їх взаємодії з іншими, особливо антиретровірусними, препаратами.

Ключові слова: криптококовий менінгіт, лікування.

Швидкі темпи еволюції мікросвіту збудників інфекційних хвороб цілком з'ясовні і зрозумілі. У першу чергу, це пов'язане із украй високими можливостями мікроорганізмів до відтворення, їх високою генетичною мінливістю, у тому числі вже багато років стимульованою людиною у вигляді широкого використання антимікробних препаратів, а також генно-інженерними технологіями, які привели до створення нових біологічних об'єктів мікросвіту у вигляді ген-модифікованих організмів. Особливо активний цей процес відносно створення нових конструкцій вірусів, ген-модифікованих бактерій і грибів, що природно і закономірно різко прискорює темпи природної еволюції мікросвіту фактично при його штучній стимуляції людиною. З врахуванням того, що сьогодні процес цієї штучної еволюції фактично безконтрольний, а мікроорганізми мають необмежені можливості передачі генетичної інформації як усередині виду, так і між різними видами мікроорганізмів, особливо при генному переносі конструкціями вірусних «векторів», цілком

зрозумілі та з'ясовні механізми формування нових і прогресивна еволюція вже існуючих у мікроорганізмів факторів резистентності, патогенності, а також різкий ріст вірулентності багатьох збудників інфекцій.

Якщо високий темп еволюції мікросвіту можливо пояснити, то людина не має таких високих репродуктивних можливостей і може давати потомство тільки в межах 20-30 років. За кілька десятків років людство може дати всього лише 2-4 покоління потомства, але цього недостатньо для внутрішньовидових еволюційних змін на генетичному рівні. У той же час слід особливо вказати, що еволюція клініки інфекційних хвороб не може бути пояснена тільки еволюцією збудників інфекцій; еволюційні зміни з боку людини також повинні бути обов'язковою умовою такого процесу. На перший погляд, це звучить химерно – еволюційні процеси у людини протягом усього лише декількох десятиліть?! Але це протиріччя все ж таки можна перебороти. По-перше, ми не реєструємо видимих фенотипових змін. Але це абсолютно не значить, що відсутні «невидимі» глибинні зміни. У даному зв'язку слід також особливо вказати на те, що 40 % нашого людського генома не є «людським», а є привнесеним у процесі розвитку людини як біологічного виду ззовні при закономірній «природній» вірусній інвазії в процесі багатьох сотень тисяч і мільйонів років. Але яке це має відношення до нашої проблеми еволюції на непорівняному з величезним попереднім періодом тимчасовому відрізку всього лише в кілька десятків років? Знову фантастика? Ні, і цьому є цілком наукове пояснення. Вже давно повністю розшифрований геном людини. Також відомо й число генів у нашому геномі, що становить близько 30 тис. Але не вирішене найголовніше питання – як ці гени функціонують і, найголовніше, як вони взаємодіють один з одним! Можна заперечити, що вже багато чого відомо. Але це тільки гадана повнота інформації, а отримані знання досить фрагментарні, ще дуже далекі від значимої вірогідності та нерідко суперечливі. Але якщо з повнотою даних про окремі гени ще можна погодитися, то процеси і механізми міжгенної взаємодії сьогодні ще «таємниця за сімома печатками». Фрагментарне секвенування геному людини сьогодні вже

* продовження у № 3'2015.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

цілком доступно. Однак складне і дороге секвенування вже повним ходом заміщується значно простішою, дешевшою, вже широко розповсюдженою і навіть рутинною полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР). Відбувається активне й лавиноподібне нагромадження даних про наш геном, що свідчить про високі темпи накопичення різних, у тому числі й стійких, мутацій. Але в той же час порівняно з «масою» генома їх рівень мізерно малий і не може пояснити на сьогодні зміну взаємодії людини зі збудниками інфекцій, пов'язану саме з еволюцією людини як біологічного об'єкта. Знову глухий кут? Ні. І це можна пояснити, якщо спиратися не на структурні зміни в геномі, а на змінену взаємодію генів, а отже і їх змінене функціонування і фенотипові прояви. Фактично розглянута еволюція це не структурна еволюція нашого генома, а еволюція міжгенної взаємодії, а отже еволюція саме функціонування генома. Результат імуноактивного впливу навколишнього середовища протягом декількох десятиліть уже успадковується людиною й передається нащадкам і саме порушення імунного гомеостазу людини, які пов'язані зі зміненою наслідуваною міжгенною взаємодією усередині її генома й пояснюють, поряд з еволюцією збудників, еволюцію патогенезу і клініки сучасних інфекційних хвороб.

Як ілюстрацію можна навести те, що вже став природним і закономірним процес заміни ери бактерійних інфекцій на еру вірусних хвороб, до якої поступово, але неухильно приєднуються локальні та все частіше системні і генералізовані мікози. Найбільш демонстративним прикладом такої еволюції може бути системний криптококоз і один з його клінічних варіантів – криптококовий менінгіт.

Відомо, що мікози, особливо системні, не виникають в осіб з напруженим імунітетом, тому що більшість збудників цих мікозів досить поширені в навколишньому середовищі, можуть вільно рости, розмножуватися та зберігатися поза організмом людини. Для патологічного процесу, викликаного збудником мікозу, основною умовою розвитку захворювання є наявність у сприйнятливого організму (людини) імунодефіциту. Так, ще наприкінці 90-х років XX століття криптококоз у вигляді криптококового менінгіту діагностували винятково у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, і саме властиво у стадії СНІДу, а отже за наявності суттєвої імунної недостатності [1, 2]. Саме із цієї причини криптококовий менінгіт був маркерною інфекцією СНІДу. Але вже наприкінці XX століття захворювання на криптококовий менінгіт почало реєструватися і у хворих, не інфікованих ВІЛ та без явних клінічних ознак імунодефіциту. За останні 15 років ріст рівня захворюваності криптококовим менінгітом у пацієнтів без ВІЛ-інфекції значно збільшився та продовжує неухильно рости [1-3]. Слід особливо вказати,

що багаторазові комплексні дослідження на наявність у цій групі хворих інфікування ВІЛ не виявило в них ВІЛ-інфекції. Отже, криптококоз виникав у них за наявності обов'язкової для розвитку даного захворювання імуносупресії, але не пов'язаної з ВІЛ. Необхідно також відзначити й еволюцію криптококів, яка проявляється сьогодні в істотному збільшенні рівня їх резистентності до етіотропних препаратів, а також здатністю ефективно долати імунний бар'єр людини [1-3].

Поки це ще тенденція, але процес поширення мікозів, схильних до генералізації зі системними проявами, на жаль, вже почався. Найбільш показовим прикладом таких системних мікозів сьогодні є криптококоз, який уже перейшов з розряду маркерної інфекції у пацієнтів зі СНІДом у групу клінічно здорових імунокомпетентних осіб без ВІЛ-інфекції. Як було зазначено вище, однією з основних причин появи і росту захворюваності криптококовим менінгітом у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, є масове зниження імунорезистентності в людській популяції. Ця причина, а також те, що за два десятиліття змінилися властивості збудників криптококів зробили криптококовий менінгіт однією з актуальних проблем сучасної інфектології. І якщо діагностика криптококозу, що спирається на сучасну лабораторну базу, сьогодні не представляє особливих складностей, то етіотропне лікування цього мікозу досить складне і має неухильну тенденцію до зниження ефективності. Тому основним завданням цієї публікації є **аналіз проблеми етіотропної терапії криптококового менінгіту та пошук шляхів підвищення її ефективності, використання арсенал уже існуючих антимікотиків.**

Збудники криптококозу широко поширені у природі. Найчастіше криптококи є у фекаліях птахів (в основному голубів), ґрунті, гнилій деревині, домашньому пилю, на слизовій ротової і носової порожнини свійських тварин (через контакт із ґрунтом). Основними збудниками криптококозу є дріжджоподібні гриби з виду базидоміцетів – *Cryptococcus neoformans*, значно рідше – *C. gattii*, *C. albidus* і *C. laurentii*. *C. neoformans* має три серотипи (А – *C. neoformans* var. *grubii*, D – *C. neoformans* var. *neoformans* і гібридний – AD). *C. gattii* має два серотипи (В і С). Найчастіше зустрічаються 8 основних генотипів криптококів – VNI і VNII (var. *grubii*, серотип А), VNIV (var. *neoformans*, серотип D), VNIII (серотип AD), VGI, VGII, VGIII, VGIV (*C. gattii*, серотипи В і С) [1-4].

Етіотропне лікування криптококового менінгіту, як і будь-якої генералізованої інфекції грибкової етіології, досить складне, вимагає індивідуального добору антимікотиків, їх дози та режимів введення. Особливе й провідне значення, що визначає ефективність терапії при даній патології, мають: 1 – **здатність проникнення етіотропного препарату через гематоенцефа-**

лічний бар'єр (ГЕБ); і 2 - **чутливість збудника до цього препарату**. Незважаючи на те, що обидва ці показники формально незалежні один від одного, вони тісно взаємозалежні. Саме вони інтегрально визначають необхідну ефективну пригнічуючу концентрацію антимікробного препарату в лікворі хворого. Як правило, чутливість мікроорганізмів до антимікробного препарату найчастіше визначають у вигляді показника – МІК-90 або МІК-100 (мінімальна концентрація препарату, яка пригнічує (інгібує) розмноження та ріст відповідно 90 або 100 % мікроорганізмів у їх культурі і визначається звичайно в мкг/мл). Тому для проведення ефективної етіотропної терапії криптококового менінгіту концентрація антимікотика в лікворі пацієнта повинна бути не нижче МІК-90 (оптимально МІК-100). Однак слід особливо вказати, що досягнення необхідної концентрації антимікотика в лікворі визначається саме його здатністю проникнення через ГЕБ. На практиці використовується похідна від цієї величини – **вміст препарату в лікворі, виражений у відсотковому відношенні від його рівня в сироватці крові**. Як правило, вміст антимікробних препаратів у лікворі суттєво нижче їх рівня в крові і при використанні середньотерапевтичних доз етіотропних препаратів цей показник у лікворі найчастіше не досягає навіть МІК-90. Суттєво вплинути на проникність ГЕБ навіть при сучасному фармакологічному рівні медицини сьогодні ми ще не можемо. Тому для досягнення в лікворі необхідної МІК препарату реально маємо всього лише два шляхи: введення препарату безпосередньо в ліквор або збільшення його введеної дози – як разової, так і добової. Перший шлях передбачає два досить прості способи введення етіотропних засобів – безпосередньо в субарахноїдальний простір (ендолюмбальне введення при люмбальній пункції) або в шлуночки мозку (другий можливий тільки у дітей до 1 року життя з незарослим джерельцем). Практично такі способи введення дозволяють механічно внести етіотропний препарат саме у вогнище інфекції (у значно меншій дозі, ніж при системному введенні), що теоретично дозволяє створити високі концентрації препаратів у вогнищі, які значно перевищують МІК для збудників менінгоенцефалітів. Також теоретичною перевагою такого введення є відмова від системного введення високих доз етіотропних препаратів, що дозволяють подолати ГЕБ, а отже уникнути високодозової токсичності у вигляді серйозних побічних ефектів і тяжких ускладнень при системному введенні етіотропних засобів. Дійсно, теоретичні переваги цього способу введення незаперечні. Однак на практиці ефективність цього способу введення не була підтверджена. Слід особливо зазначити, що даний метод протягом декількох десятиліть неодноразово використовувався в терапії менінгоенцефалітів різної етіології,

у тому числі і при криптококовому менінгіті [5, 6], однак реальної і головне доведеної ефективності порівняно з в/м або в/в введенням етіотропних засобів не показав. І сьогодні дослідники періодично вертаються до даного методу терапії, знову описують його переваги та більш високу ефективність порівняно із системним введенням етіотропних препаратів [7, 8], але за показником смертності хворих реальних, вірогідних і головне значимих відмінностей між цими шляхами введення немає. Причина повернення до таких спроб цілком з'ясовна – низька та така, що прогресивно знижується, ефективність етіотропної терапії криптококового менінгіту, особливо в групі хворих з імунodefіцитами, що пов'язано з високою та зростаючою вірулентністю і резистентністю збудника до етіотропних препаратів і у зв'язку із цим необхідністю використання високих, а отже, вже токсичних доз антимікотиків.

Дійсно, з ростом рівня МІК збудника ми відповідно змушені створювати в лікворі хворого на менінгоенцефаліт досить високі концентрації етіотропного препарату, що з урахуванням низької і вибіркової проникності ГЕБ змушує лікаря збільшувати системну дозу препарату – як разову, так і добову. Але при практичному використанні прямого введення доводиться розчаровуватися в кінцевій низькій клінічній ефективності такого способу лікування. У першу чергу, це пов'язане з нерівномірним розподілом фармакологічного препарату при його безпосередньому введенні в ліквор. Високі концентрації препарату залишаються високими фактично тільки в місці введення, а швидкого і головне рівномірного його розподілу в лікворі не відбувається [5, 6]. Не останню роль у хворих на менінгіти і менінгоенцефаліти в цьому відіграє порушення ліквородинаміки. Але все-таки головною причиною відсутності вільної й динамічної дифузії препарату в лікворі при прямому його введенні у поперековий відділ лікворного обсягу є особливість ліквороутворення і ліквородинаміки. Дослідниками було показано, що при ендолумбальному введенні препаратів (радіоактивних ізотопів) у ліквор 80-90 % введеної дози препарату всмоктується у венозну систему мозку саме в місці введення (у люмбальному відділі) [5, 9]. Фактично основна частина введеного в ліквор препарату не розподіляється по всьому обсягу ліквору, а залишається «на місці» і відразу абсорбується у венозну систему ЦНС, а потім виводиться в системний кровообіг. У даній ситуації найбільш ефективним зі способів «прямого» введення препаратів у ліквор, можливо, буде тільки введення в шлуночки мозку. Але, навіть незважаючи на крайню технічну складність цього способу, він також вкрай травматичний для мозку, тому що його проведення можливе тільки з певною травматизацією властиво структур головного мозку, що неприйнятно

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

навіть із урахуванням такого фактора як «виправданий ризик» і «життєва необхідність».

Не слід також забувати і про можливий прямий токсичний вплив етіотропних препаратів на різні відділи ЦНС. У першу чергу це стосується використання нових, вже відомих етіотропних препаратів, які раніше ніколи не вводилися безпосередньо в ліквор. Широко відомим прикладом розвитку серйозних і навіть фатальних ускладнень при прямій дії етіотропних препаратів на ЦНС є введення в ліквор препаратів групи пеніцилінів (властиво пеніциліну і його напівсинтетичних препаратів) [5, 6]. При їх введенні у пацієнтів виникав тяжкий і фактично неконтрольований судомний синдром і нерідко анафілактичні реакції.

Виходячи з наведеного вище, на жаль, доводиться визнати, що сьогодні, незважаючи на всю теоретичну привабливість і очікуваний теоретичний клінічний ефект, пряме введення етіотропних препаратів у ліквор з використанням існуючих способів введення – фактично неефективне. Однак не можна вважати, що метод «прямої доставки» (не введення, а саме «доставки»!) препаратів безпосередньо в ліквор не безперспективний, тому що можливо в недалекому майбутньому з'являться нові способи й методи доставки, які врахують всі особливості ліквородинаміки, дозволять уникнути прямого токсичного впливу етіотропних препаратів на ЦНС і дозволять досягти необхідної кінцевої концентрації препарату і його розподілу у лікворі.

У даній ситуації слід вказати, що як інтегративну альтернативу, що поєднує переваги системного і безпосереднього введення антимікотиків в ліквор, можна використовувати внутрішньоартеріальне введення препаратів у судини, що живлять головний мозок (зазвичай в сонні артерії) [10, 11]. Теоретично це дозволяє здійснити фактично «пряме» введення антимікотиків у ліквор у вигляді прямої доставки етіотропних засобів у високій дозі до ГЕБ, що дозволяє одночасно суттєво підвищити кількість перенесеного через ГЕБ препарату й отже, збільшити його концентрацію в лікворі, а також дає можливість доставки препарату по живильних артеріальних судинах в усі без обмеження ділянки мозку та спинномозкові оболонки. Крім цього, таке «локальне» введення, також теоретично, дозволяє уникнути високих і вкрай високих системних, а отже токсичних, доз етіотропних препаратів порівняно зі звичайним їх системним введенням. Таким чином, ми маємо можливість ввести відносно невелику дозу етіотропного препарату, створивши тим самим локально його високу концентрацію. Слід зазначити, що такі дослідницькі роботи вже були проведені [10, 11], але широкого використання в клінічній практиці сьогодні ще не знайшли, що в першу чергу пов'язане з технічною складністю в/артеріального введення пре-

паратів, яке вимагає від фахівця високої кваліфікації, а найголовніше – маніпуляція на магістральних артеріях, що живлять мозок, досить часто має серйозні та навіть фатальні ускладнення [10, 11]. Нерідко це пов'язане із прямою механічною дією на багато іннервованій внутрішній шар артерій при маніпуляціях на магістральних судинах, а також з прямим фармакологічним впливом препаратів, що вводяться, на ендотеліальний шар, що нерідко закінчується некорегуємим стійким спазмом з порушенням кровообігу в басейні даної артерії.

Таким чином, виходячи з наведених вище даних, оптимальним, найбільш ефективним і безпечним шляхом введення антимікотиків при криптококовому менінгіті залишається внутрішньовенне введення. Тепер необхідно розглянути питання про вибір етіотропних препаратів, їх дози та режимів введення з обов'язковим обліком токсичності антимікотиків.

Загальновідомо, що більшість системних і генералізованих мікозів, як правило, вимагає використання високих доз й тривалого, а у випадку ВІЛ-інфікованих хворих – довічного застосування етіотропних препаратів [1-4, 12-14]. У даному зв'язку необхідно одночасно розв'язати кілька проблем – **адекватно підібрати етіотропні препарати, їх комбінації та необхідні дози антимікотиків з урахуванням чутливості збудника мікозу (МІК-90, МІК-100); оптимізувати дозу антимікотика з урахуванням реальної його проникності для ГЕБ; оптимізувати дозу введення антимікотиків, не перевищивши максимально можливу, нерідко індивідуально «стерпну» дозу; підібрати оптимальну комбінацію антимікотиків, якщо буде потреба одночасного використання декількох препаратів; мінімізувати токсичні ефекти етіотропної терапії мікозу.**

Сьогодні етіотропна терапія криптококозу регламентована чинним наказом МОЗ України № 182 від 13.04.2007 «Про затвердження Клінічних протоколів», додаток «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» [13]. Якщо багато з існуючих сьогодні вітчизняних галузевих стандартів у сфері інфектології формальні та неспроможні, то дані наведеного протоколу з лікування криптококового менінгіту досить конкретні і повноцінно відбивають перелік, дози та режими введення необхідних антимікотиків.

Етіотропна терапія криптококового менінгіту включає 3 основні етапи: **1 – початковий, або ініціальний; 2 – закріплюючий і 3 – підтримуючий, протирецидивний або профілактичний.** Нижче наведені дані вітчизняного протоколу, що має істотні відмінності від аналогічних закордонних протоколів (табл. 1).

Таблиця 1

Етіотропне лікування криптококозу (вітчизняний протокол)

Терапія першої лінії

Препарат	Разова доза	Частота	Шлях введення	Тривалість
Амфотерицин В	0,7-1,0 мг/кг	1 раз на добу	в/в	14 днів
Плюс				
5-флуцитозин	25 мг/кг	4 рази на добу	в/в	14 днів
Далі				
Флуконазол	400 мг	1 раз на добу	перорально	не менше 10 тижнів
Далі				
Флуконазол	200 мг	1 раз на добу	перорально	Тривало

Терапія другої лінії

Амфотерицин В	0,7-1,0 мг/кг	1 раз на добу	в/в	6-10 тижнів
Плюс				
5-флуцитозин	25 мг/кг	4 рази на добу	в/в	6-10 тижнів
Далі				
Флуконазол	200 мг	1 раз на добу	перорально	Тривало
Або				
Амфотерицин В	0,7-1,0 мг/кг	1 раз на добу	в/в	6-10 тижнів
Далі				
Флуконазол	400-800 мг	1 раз на добу	перорально	10-12 тижнів
Далі				
Флуконазол	200 мг	1 раз на добу	перорально	Тривало

Після закінчення курсу первинної терапії хворим з ВІЛ-інфекцією проводять згідно з вітчизняним протоколом фактично довічну безперервну хіміопрофілактику флуконазолом по 200-400 мг/день або ітраконазолом по 200 мг 2 рази на день. Відразу слід особливо вказати, що *етіотропна терапія криптококового менінгіту антимікотиками, їх дози і режими введення в нашій країні практично однакові як у хворих на ВІЛ/СНІД, так і в імунокомпетентних пацієнтів без ВІЛ-інфекції та регламентовані наведеним вище клінічним протоколом!*

Однак мають місце відмінності в проведенні етапу підтримуючої або профілактичної терапії. Крім цього, необхідно особливо вказати, що сучасні нові закордонні клінічні протоколи (табл. 2-4) не рекомендують використання ітраконазолу як протирецидивний засіб, тому що на практиці флуконазол виявився більш ефективним препаратом [1-4, 12, 14]. Додатково закордонний протокол рекомендує: обов'язково враховувати фармакологічну взаємодію використовуваних антимікотиків між собою; із препаратами антиретровірусної терапії та іншими антимікробними препаратами, тому що ця взаємодія вкрай складна і може давати непередбачений ефект; контролювати сироватковий рівень флуцитозину, який для проведення ефективної етіотропної терапії повинен перебувати в інтервалі 30-80 мкг/мл; проводити динамічний контроль біохімічних показників функції печінки, нирок і кісткового мозку (гемограма); обов'язково

корегувати дози препаратів і зміну антимікотика при виникненні ускладнень терапії (у першу чергу ниркової недостатності); регламентувати однаковий підхід до терапії криптококової інфекції, незалежно від різновиду збудника (*C. neoformans*, *C. gattii* і ін.); відмовитися в терапії криптококового менінгіту від застосування кортикостероїдів і маніту у зв'язку з їх неефективністю у відношенні зниження підвищеного внутрішньочерепного тиску.

1-й етап (початкова терапія) проводиться не менше 2 тиж.

2-й етап (закріплююча терапія) проводиться не менше 8 тиж. Починається тільки після успішної початкової терапії (за наявності значного клінічного ефекту та санації ліквору (негативний посів) від криптококів).

3-й етап (протирецидивна терапія) проводиться не менше 8 тиж.

Критерії припинення профілактичного етапу лікування криптококового менінгіту:

- відсутність клінічних ознак рецидиву;
- підвищення рівня CD4 ≥ 100 клітин/мкл;
- невизначуваний (РНК ВІЛ менше 25 копій/мл) рівень вірусного навантаження по ВІЛ протягом не менше 3 місяців;
- проведення профілактичної терапії азольними антимікотиками не менше 1 року.

Таблиця 2

Етіотропне лікування криптококозу (закордонний протокол)

1-й етап (початкова терапія) не менше 2 тиж.	Пріоритетний або кращий	Ліпосомальний амфотерицин В (L-AMB) 3-4 мг/кг/добу в/в щодня + флуцитозин 25 мг/кг всередину 4 рази в день щодня (AI) (доза флуцитозину повинна бути скоректована при нирковій недостатності)
	Альтернативні	- Ліпідний комплекс амфотерицину В (ABLC) 5 мг/кг/добу в/в щодня + флуцитозин 25 мг/кг всередину 4 рази на день щодня (BII) - Амфотерицин В (дезоксихолат – «простий») 0,7-1,0 мг/кг/добу в/в щодня + флуцитозин 25 мг/кг всередину 4 рази на день щодня (AI) - Ліпосомальний амфотерицин В (L-AMB) 3-4 мг/кг/добу в/в щодня + флуконазол 800 мг/добу всередину або в/в щодня (BIII) - Амфотерицин В (дезоксихолат – «простий») 0,7-1,0 мг/кг/добу в/в щодня + флуконазол 800 мг/добу всередину або в/в щодня (BI) - Ліпосомальний амфотерицин В (L-AMB) 3-4 мг/кг/добу в/в щодня (BII) - Флуконазол 400-800 мг/добу всередину або в/в щодня - флуцитозин 25 мг/кг всередину 4 рази на день щодня (BII) - Флуконазол у дозі 1200 мг/добу всередину або в/в щодня (CII)
2-й етап	Пріоритетний або кращий	Флуконазол у дозі 400 мг/добу всередину або в/в щодня (AI)
	Альтернативні	Ітраконазол у дозі 200 мг/добу всередину щодня (CI)
3-й етап	Пріоритетний або кращий	Флуконазол у дозі 200 мг/добу всередину щодня (AI)

Примітка: у дужках (AI, BII, CI) зазначені клінічні категорії ВІЛ-інфекції

«Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents», 2014.

Таблиця 3

Етіотропне лікування криптококового менінгіту у ВІЛ-негативних хворих

Початковий і закріплюючий етапи терапії	
1-й варіант	Початковий етап терапії 2-4 тижня: Амфотерицин В (дезоксихолат – «простий») у дозі 0,5-1,0 мг/кг/добу в/в щодня + флуцитозин 25 мг/кг всередину 4 рази в день щодня. Далі закріплюючий етап терапії 8-10 тижнів: Флуконазол у дозі 400 мг/добу всередину або в/в щодня.
2-й варіант	Початкова та закріплююча терапія 6-10 тижнів: Амфотерицин В (дезоксихолат – «простий») у дозі 0,5-1,0 мг/кг/добу в/в щодня + флуцитозин 25 мг/кг всередину 4 рази в день щодня. У випадку непереносності амфотерицину можна використовувати ліпід-асоційовані форми амфотерицину В: ліпосомальний – L-AMB по 3-6 мг/кг/добу в/в щодня або ліпідний комплекс амфотерицину В – ABLC по 5 мг/кг/добу в/в також щодня
Протирецидивна терапія	
Флуконазол у дозі 200-800 мг/добу всередину щодня – проводиться не менш 6 місяців у пацієнтів з імуносупресією (наприклад, після трансплантації органів)	

Необхідно вказати, що існують і інші схеми етіотропної терапії криптококового менінгіту, трохи відмінні стосовно до терапії хворих, не інфікованих ВІЛ [15-20], і пацієнтів з ВІЛ-інфекцією [15, 18-30] (табл. 3, 4).

Аналізуючи дані наведених офіційних клінічних протоколів і різних схем терапії криптококового менінгіту, можна переконалися, що більшою мірою вони в основному збігаються – як у переліку використовуваних антимікотиків, так і в режимах їх застосування. Але все-таки є й істотні відмінності. Так, у закордонному протоколі визначені чіткі критерії переходу від одного до іншого

етапу при проведенні етіотропної терапії, а також, що вкрай важливо, надані критерії можливого скасування протирецидивної терапії, що фактично відсутнє у вітчизняному протоколі. Також істотною відмінністю є те, що закордонний протокол віддає перевагу і пріоритет використанню в стартовій терапії ліпід-асоційованим формам амфотерицину В (його ліпосомальній формі), а також те, що у протоколі кожний з можливих варіантів терапії на кожному з етапів може бути рекомендований до застосування до конкретної клінічної категорії пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.

Етіотропне лікування криптококового менінгіту у ВІЛ-інфікованих хворих

Початковий і закріплюючий етапи терапії
Варіанти терапії - Початковий етап терапії 2 тиж.: <i>амфотерицин В</i> (дезоксихолат – «простий») 0,5-1,0 мг/кг/добу в/в щодня + <i>флуцитозин</i> 25 мг/кг всередину 4 рази на день щодня. - Далі закріплюючий етап терапії 8-12 тиж.: <i>флуконазол</i> 400 мг/добу всередину або в/в щодня. - Як альтернатива флуконазол може бути замінений <i>ітраконазолом</i> 400 мг/добу всередину. - Початкова і закріплююча терапія 4-6 тиж.: <i>амфотерицин В</i> (дезоксихолат – «простий») 0,5-1,0 мг/кг/добу в/в щодня. - Початкова і закріплююча терапія 8 тиж.: <i>амфотерицин В</i> (дезоксихолат – «простий») 0,5-1,0 мг/кг/добу в/в щодня + <i>флуконазол</i> 800 мг/добу щодня. - У випадку непереносності амфотерицину можна використовувати <i>ліпід-асоційовані форми амфотерицину В</i>: ліпосомальний – L-AMB по 3-6 мг/кг/добу в/в щодня або ліпідний комплекс амфотерицину В – ABLC по 5 мг/кг/добу в/в також щодня. - Початкова і закріплююча терапія 10 тиж.: <i>флуконазол</i> 400 мг/добу щодня + <i>флуцитозин</i> 25 мг/кг 4 рази на день щодня. - Початкова і закріплююча терапія 10-12 тиж.: <i>флуконазол</i> 800-1200 мг/добу щодня. - Початкова і закріплююча терапія 10-12 тиж.: <i>ітраконазол</i> 200 мг/добу щодня.
Протирецидивна терапія
Кращий режим: <i>Флуконазол</i> 200 мг/добу всередину щодня довгостроково. Альтернативний режим (варіанти): <i>Амфотерицин В</i> (дезоксихолат – «простий») 1,0 мг/кг 1 раз на тиждень! <i>Ітраконазол</i> 200-400 мг/добу всередину щодня. Тривалість терапії у більшості випадків довгострокова (нерідко «довічна»). Скасування терапії визначається критеріями, наведеними вище.

Ще однією відмінністю наведених вище протоколів є те, що в закордонному протоколі є пріоритетні та альтернативні схеми і режими етіотропної терапії. У вітчизняному протоколі альтернативні варіанти лікування названі терапією «другої лінії», що, можливо, більш точно відбиває суть даних протоколу, який рекомендує використання препаратів «другої лінії» у випадку низької ефективності лікування або його відсутності при використанні «першої лінії терапії». Але фактично те, що у вітчизняному протоколі називається терапією першої лінії, є «пріоритетним режимом» використання антимікотиків при ініціальній терапії криптококового менінгіту, а «альтернативні режими» можна дорівняти до «терапії другої лінії» вітчизняного протоколу.

Однак, незважаючи на видимі переваги закордонних варіантів терапії криптококового менінгіту, в них є дози та режими використання антимікотиків, що вимагають додаткового аналізу і серйозного уточнення. У першу чергу це стосується дозувань антимікотиків. Так, наприклад, при використанні звичайного амфотерицину В (дезоксихолату) його максимальна добова доза не може перевищувати в дорослого 50 мг/добу.

Але якщо дотримуватися дозувань протоколу в дорослого з масою тіла 80 кг, рекомендовані дози 0,7-1,0 мг/кг/добу значно перевищують максимально дозовану дозу в інструкціях виробників (56-80 мг), яка не може бути введена навіть за життєвими

показаннями, враховуючи практично 100 % тяжкий нефротоксичний ефект. Та ж ситуація складається і відносно флуконазолу. Рекомендовані альтернативні режими застосування препарату регламентують дози 1000 і навіть 1200 мг/добу, які відсутні навіть у рекомендаціях виробників! Це також вкрай токсичні режими використання препарату. Виникає багато питань і з пріоритетом при стартовій терапії ліпід-асоційованих форм амфотерицину В (ЛАФАВ), які, з урахуванням їх фармакокінетики, практично не проникають через ГЕБ і створюють у лікворі вкрай низькі концентрації, недостатні для активного впливу на криптококи, про що буде докладно сказано нижче. Також дуже суперечливе й використання антимікотика ітраконазолу в якості альтернативного препарату 2-го етапу початкової терапії.

Не слід забувати сьогодні і про фінансове питання, а саме про вартість етіотропної терапії криптококового менінгіту. Якщо навіть для розвинених країн вона досить висока, то для нашої країни вартість такого лікування фактично поза межам. Формально, основні антимікотики (амфотерицин, ЛАФАВ, флуцитозин, флуконазол, ітраконазол, вориконазол) зареєстровані в Україні, а отже перешкоди для їх застосування відсутні, крім найголовнішої – вкрай високої як добової, так і курсової вартості. Саме це робить фактично неможливим виконання навіть обов'язкових

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

рекомендацій вітчизняного протоколу, а можливість додержуватися рекомендацій закордонних протоколів взагалі ілюзорна. Проте доводиться шукати реальний компроміс між реальними фінансовими можливостями медичної установи (і хворого) і варіантами етіотропної терапії, відбитими в клінічному протоколі. Сьогодні такий компроміс обмежує вибір антимікотиків тільки одним препаратом – флуконазолом. Навіть використання амфотерицину у вигляді монотерапії без флуцитозину – вкрай обмежене. Таким чином, фактично при проведенні етіотропної терапії доводиться обмежуватися монотерапією власно флуконазолом і вибирати його комерційні препарати з невисокою вартістю, що, як показує клінічний досвід, може суттєво відбитися на ефективності навіть такої монотерапії.

Але чи так ефективне запропоноване вище лікування криптококового менінгіту? Навіть поверхневий аналіз показує, що, на жаль, сьогодні арсенал ефективних антимікотиків досить незначний, а препаратів для системного (перорального, парентерального) введення – фактично вкрай мало. Реально сьогодні в клінічній практиці для системних мікозів використовуються: амфотерицин В; його ЛАФАВ; флуцитозин (фторований амінопіримідин); похідні азолів першого – флуконазол, ітраконазол, кетоконазол і другого покоління – вориконазол (дериват флуконазолу), а також позаконазол (дериват ітраконазолу). Слід одразу зазначити, що відносно нова група антимікотиків – ехінокандинів (каспофунгін, мікафунгін і анідулафунгін) при криптококозі взагалі не використовується.

У даному зв'язку необхідно вказати хронологію використання та введення в клінічну практику основних антимікотиків. Так, найдавнішим представником антимікотиків для системного введення є амфотерицин В (1960 р.), пізніше з'явився флуцитозин (1964), потім почали використовувати кетоконазол (1981), флуконазол (1990), ітраконазол (1992), ліпід-асоційовані форми амфотерицину В (ABLC – 1995, Ambisome – 1997), вориконазол (2002), позаконазол (2006) і нову групу антимікотиків – ехінокандини (каспофунгін – 2002, мікафунгін – 2005, анідулафунгін – 2006 р.) [1, 2, 14, 31, 32]. Однак слід особливо вказати, що незважаючи на високу активність відносно збудників більшості мікозів представники нової групи антимікотиків – ехінокандинів (каспофунгін, мікафунгін, анідулафунгін) не мають активності щодо збудників криптококозу (дуже високий рівень МІК для криптококів), а отже не можуть бути використані в етіотропній терапії цього мікозу! Так, наприклад, рівень МІК каспофунгіну для більшості штамів криптококів становить у середньому 32 мкг/мл, що означає досить високий ступінь резистентності збудника до даного антимікотика [1, 2, 14, 31, 32]! Крім

цього, відмова від ехінокандинів обумовлена також і тим, що ці антимікотики не проникають через ГЕБ, хоча, за експериментальними даними, можуть накопичуватися в тканинах ЦНС, про що буде сказано нижче [1, 2, 14, 33]. Тому, незважаючи на ефективність цієї групи препаратів у терапії більшості системних мікозів, в етіотропній терапії криптококового менінгіту і власне системного криптококозу існуючі сьогодні представники групи ехінокандинів не використовуються!

Така ситуація, у першу чергу, пов'язана з високою еволюційною організацією патогенних для людини і тварин мікроскопічних грибів, а отже досить високим рівнем їх стійкості до існуючих та навіть нових антимікотиків, які ще тільки розробляються. Уже не секрет, що «сьогодні» навіть бактерії мають активні механізми антибіотикорезистентності до етіотропних препаратів, які будуть розроблені «завтра». Збудники мікозів у цьому напрямку значно випереджають бактерії, маючи більш високий рівень організації, а отже й більш ефективні захисні механізми. Проблема високої резистентності криптококів до антимікотиків, яка продовжує рости, з урахуванням відсутності можливості їх широкого вибору, можна було б просто розв'язати підвищенням дози препаратів з урахуванням високої МІК збудника. Але саме таке рішення фактично неможливе. Основних причин неможливості проведення високодозової терапії криптококового менінгіту дві. Перша – висока токсичність антимікотиків. Сьогодні нерідко ефективна МІК препарату граничить із його токсичною дозою або навіть може її перевищувати, що унеможливує використання такого антимікотика. Крім цього, фактично навіть мінімально ефективні дози існуючих антимікотиків на практиці виявляються високотоксичними. Другою причиною вкрай складного використання високих доз антимікотиків є низька і вибіркова проникність ГЕБ для ефективних препаратів. Навіть у крайні високі дози таких антимікотиків, введені пацієнтам, не можуть створити в лікворі необхідних для збудника МІК. І знову проблемою є висока токсичність антимікотиків. Забігаючи вперед, як приклад можна привести існуючий досвід використання високоефективного антимікотика – амфотерицину В. В існуючих сьогодні протоколах етіотропної терапії криптококового менінгіту це – препарат вибору першої та другої лінії (або ешелону) антимікотиків [1-4, 12-14]. Але в той же час у тих же протоколах обмежена максимально можлива для введення добова (вона ж разова) доза препарату (незалежно від чутливості збудника) – не більше 1 мг і у крайніх особливих випадках, фактично за життєвими показами, не більше 1,5 мг/кг/добу, але не більш 50 мг/добу! [34], навіть при великій масі тіла дорослого хворого, коли розрахункова необхідна доза її перевищує. Неможливість підвищення дози обумов-

лена вкрай високою токсичністю амфотерицину. Можна заперечити, що сьогодні є відносно нові фармакологічні форми цього препарату, що з успіхом використовуються при інших мікозах і паразитарних захворюваннях. Це ЛАФАВ (ліпосомальні, колоїдні та ліпідні комплекси амфотерицину В), у яких ліпосом- і колоїд-утворюючими речовинами, як правило, є фосфоліпіди. Вони були розроблені ще в 80-ті роки ХХ століття, а їх активне клінічне використання нараховує вже майже 20 років [1, 2, 14]. Слід відразу зазначити, що сьогодні в більшості випадків ЛАФАВ помилково вважають (навіть виробники) ліпосомальними формами антимікотика, так як не всі ЛАФАВ мають структурну організацію у вигляді ліпосом.

Найбільш відомими і значимими в цій групі є: Ambiosome (L-AMB – liposomal amphotericin B) – *ліпосомальна форма*, гідрогенізований фосфатидилхолін, холестерин, дістеароїл-фосфатидилгліцерол, розмір часток дорівнює 0,08 мкм. Abelcet, Ampholip (ABLC – amphotericin B lipid complex) – *ліпідні комплекси* L-альфа-диміристоїл-фосфатидилхолін, L-альфа-диміристоїл-фосфатидилгліцерол, розмір часток дорівнює 1,6-11 мкм. Amphotec (ABCD – amphotericin B colloidal dispersion) – *колоїдна дисперсія*, ліпідний комплекс, холестерол сульфат, розмір часток дорівнює 0,12-0,14 мкм. Для порівняння необхідно привести розмір часток у колоїдному розчині або *колоїдній дисперсії* звичайного амфотерицину В (Fungizone, Amphotret), що становить менше 0,4 мкм [1, 2, 14, 35, 36].

Слід особливо вказати, що ЛАФАВ, враховуючи значимі відмінності їх складу і навіть розміру колоїдних часток, а відповідно й істотні відмінності в будові комплексних форм амфотерицину з ліпідами (від ліпосомальної форми до хімічно зв'язаного комплексу), мають абсолютно різну фармакокінетику, а отже не можуть бути формально об'єднані в одну фармакологічну групу. Тому можливість застосування і ефективність препаратів цієї групи в етіотропній терапії системних мікозів повинна розглядатися для кожного препарату окремо!

Незважаючи на доведену більш низьку токсичність і змінений спектр токсичності (значно менша нефротоксичність) ЛАФАВ порівняно зі звичайним амфотерицином, а отже можливість збільшення ефективної дози етіотропного препарату й тим самим підвищення його ефективності відносно збудників мікозів, використання цієї групи препаратів у край обмежене [1, 2, 14]. У першу чергу це пов'язане з їх фармакокінетичною різноманітністю й у край суперечливими даними щодо їх реальної та доведеної клінічної ефективності. Другою і також істотною причиною цього обмеження є вкрай висока вартість ЛАФАВ, що значно перевищує досить високу вартість звичайного амфотерицину.

Особливе значення змінена фармакокінетика ЛАФАВ відіграє в терапії мікозів з ураженням ЦНС, у тому числі й у нашому випадку терапії криптококового менінгіту. Основною вимогою при даній патології є проникнення етіотропного препарату через ГЕБ у ліквор і тканини ЦНС, що забезпечує для збудника мікозу МІК етіотропного препарату. ЛАФАВ навіть порівняно зі звичайним амфотерицином мають ще нижчу проникність через ГЕБ. У лікворі зміст ЛАФАВ становить менш 1 % від сироваткової концентрації препарату, у той час як аналогічний показник для звичайного амфотерицину може становити від 2 до 4-5 % [1, 2, 14, 33, 35-38]. Як приклад можна привести дані фармакокінетики ліпідного комплексу амфотерицину Abelcet. Залежно від добової дози, що становить від 0,6 до 5 мг/кг/добу Abelcet (по амфотерицину), максимальні пікові концентрації власне амфотерицину В у цільній крові становили 1,36-3,87 мкг/мл (до 4,47 при патології нирок). Отже, концентрація амфотерицину в лікворі при використанні цього ЛАФАВ буде в межах всього лише 0,007-0,02 мкг/мл (близько 1 % від концентрації в сироватці крові) [35-38]. Така концентрація може бути ефективною МІК тільки для надчутливих до амфотерицину штамів криптококів.

Проте саме при використанні ЛАФАВ описують їх високу ефективність і більш швидку динаміку санації ліквору від криптококів порівняно зі звичайним амфотерицином В, але в тих же джерелах реальна клінічна ефективність (рівень смертності) ЛАФАВ у самій групі й у порівнянні зі звичайним амфотерицином не мала вірогідних відмінностей [1, 2, 12, 14, 35-38]. Таким чином, спираючись на наведені вище дані, можна із упевненістю стверджувати, що застосування ЛАФАВ у терапії криптококового менінгіту не має реальних переваг порівняно зі звичайним амфотерицином В. Навіть просто зрівнявши розмір колоїдних часток ЛАФАВ і амфотерицину, можна зрозуміти причини їх низької проникності через ГЕБ. Адже й без обліку вибіркової проникності системи ГЕБ розмір колоїдних часток різних форм амфотерицину зіставний з розмірами самих ендотеліоцитів капілярів. Навіть діаметр фенестр ендотеліоцитів (0,06-0,1 мкм) менше розміру колоїдних часток. Тільки розмір часток ліпосомальних форм ЛАФАВ порівняний з ними в розмірах. Для таких великих макрочасток необхідний особливий транспорт не тільки через ГЕБ, а власне через сам ендотеліоцит. Але це всього лише простий «механістичний» підхід для пояснення низької проникності. Механізми проникності ГЕБ набагато складніші і багатогранніші [5, 39].

Проте в терапії системних мікозів і паразитозів перевага все-таки віддається ліпосомальним формам ЛАФАВ (Ambiosome) і звичайному амфотерицину, а найменшу ефективність мають ліпідні комплекси амфотерицину

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

(Abelcet, Ampholip) [1, 2, 14, 35-38], що дійсно можна пояснити саме розміром колоїдних часток, які найменші з ліпосомальних форм ЛАФАВ (Ambiosome) і найбільші з їх ліпідних комплексів (Abelcet, Ampholip). Відсутність особливих відмінностей в ефективності ЛАФАВ порівняно зі звичайним амфотерицином у терапії криптококового менінгіту можна пояснити також і тим, що фактично діючим антимікотиком у ЛАФАВ є власне амфотерицин і санація ліквору прямо пов'язана з тими МІК цього антимікотика, які можуть бути створені ним у лікворі. Якщо в амфотерицину має місце вища проникність через ГЕБ, то для ЛАФАВ необхідний МІК у лікворі можна компенсувати тільки збільшенням введеної дози препарату, що й відбувається в реальній клінічній практиці [1, 2, 14]. Підвищення абсолютної дози амфотерицину, що вводиться хворому у складі ЛАФАВ, можливо через їх нижчу токсичність. Але в той же час створити необхідну МІК цих антимікотиків у лікворі, навіть із урахуванням введення підвищеної дози, неможливо, враховуючи більш низьку проникність ГЕБ для ЛАФАВ. Таким чином, підвищуючи дозу амфотерицину, що реально вводиться у складі ЛАФАВ та яка перевищує максимальну дозу при використанні звичайного амфотерицину (у дорослих не більш 50 мг), ми не зможемо перевищити в лікворі рівень амфотерицину при введенні максимально дозволеної дози його звичайної форми. У найкращому разі при введенні ЛАФАВ рівень амфотерицину в лікворі наблизиться до рівня при введенні звичайного амфотерицину В, але найчастіше він буде суттєво нижче, тому що реально ми не можемо в кілька разів збільшувати дозу ЛАФАВ, щоб компенсувати їх низьку проникність через ГЕБ.

Якщо максимальна доза звичайного амфотерицину В становить всього 1 мг/кг/добу і у вкрай рідких випадках – 1,5 мг/кг/добу (незалежно від обставин ця доза не може бути перевищена через можливість зупинки серцево-легеневої діяльності, а для дорослих добова доза не може перевищувати 50 мг!), то дозу амфотерицину, що вводиться хворому у складі ЛАФАВ, можна збільшити до 2-5 мг/кг/добу. Так, максимальна добова доза по амфотерицину В для Ambiosome може становити 3 мг/кг, для Abelcet – 5 мг/кг і для Amphotec – 4 мг/кг. Але, вигравши в меншій токсичності, ми програємо в низькій проникності ЛАФАВ через ГЕБ і у високому ступені їх кумуляції в організмі хворого.

Дійсно, вони мають порівняно з «простим» амфотерицином нижчу токсичність, та в той же час їх проникність і здатність проходити через ГЕБ порівняно з тим же амфотерицином – суттєво нижче, а фактично вона взагалі відсутня. Але ж нам необхідно створити саме необхідну МІК препарату в лікворі. Тому можливість підвищення дози ЛАФАВ, що вводиться, фактично негативується їх низькою проникністю через ГЕБ і неможли-

вістю створити в лікворі необхідну для криптококів МІК. Ці дані підтверджуються і практичним досвідом [1, 2, 14, 35-38]. Тому використання менш токсичних ЛАФАВ у терапії криптококового менінгіту не знайшло широкого поширення. Крім цього, застосування ЛАФАВ супроводжується додатковими технічними складнощами, тому що вимагає використання спеціальних фільтрів з певним розміром пор (наприклад для Амфоліпу – 5 мкм), щоб виключити в/в введення великих колоїдних і ліпосомальних часток, здатних блокувати капілярний кровообіг!

Таким чином, реальна ефективність ЛАФАВ і їх переваги порівняно зі звичайним амфотерицином у терапії системних мікозів з ураженням ЦНС фактично не доведена. Крім цього слід особливо вказати на те, що дозування ЛАФАВ розраховується саме по амфотерицину, без обліку їх ліпідних складових, а це вносить серйозну плутанину при їх практичному використанні, тому що зазначені виробником дози ЛАФАВ значно перевищують максимально можливі й фактично вже токсичні й навіть летальні! дозування для звичайного амфотерицину В [34-38].

Слід також вказати і на складності у визначенні МІК для ЛАФАВ. Адже при визначенні чутливості збудника методом серійних розведень або при використанні дисків з такими антимікотиками їх реальні МІК *in vitro* будуть суттєво відрізнятися від МІК *in vivo*, враховуючи складний фізико-хімічний склад й істотні відмінності у фармакокінетиці в групі самих ЛАФАВ, а також відмінності фармакокінетики ЛАФАВ і самого звичайного амфотерицину. З урахуванням фізико-хімічних властивостей (колоїдних систем) ЛАФАВ і самого амфотерицину будуть мати місце й істотні відмінності при визначенні їх МІК навіть *in vitro*. Це пов'язане з тим, що в колоїдному розчині (у методі серійних розведень) і при використанні дисків з антимікотиком мають місце різні механізми, а відповідно й розподіл часток антимікотика в розчині та агарозному гелі (метод дисків). Так, при використанні дискового методу результати визначення МІК будуть багато в чому залежати і від властивостей антимікотика, і від властивостей власне гелевого середовища, в яке повинен дифундувати препарат (швидкість, нелінійний об'ємний рівень розподілу, що залежить від часу та граничної насичуваності гелю і т.д.), а це дуже складний багатофакторний і важко прогнозований процес [40]. Тому найбільш точним, а отже найбільш перспективним, хоч і значно більш трудомістким порівняно з дисковим методом, для визначення МІК є метод серійних розведень. Але й він далекий від досконалості, тому що, враховуючи складність будови й конструкцій ЛАФАВ і колоїдних розчинів амфотерицину, відсутня реальна й істотна кореляція між одержаною за наведеними методиками МІК з реальною діючою МІК при введенні цих

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

антимікотиків в організм хворого. Але сьогодні реально вибирати не із чого, тому найбільш оптимальним і найбільш інформативним методом визначення МІК все-таки залишається метод серійних розведень.

Спираючись на дані про МІК криптококів до антимікотиків і особливості фармакокінетики амфотерицину В, для проведення ефективної терапії ми повинні створити в лікворі концентрацію антимікотика для збудника менінгіту на рівні не нижче МІК-90. На перший погляд, це дуже проста умова, але на практиці вона виявляється фактично нездійсненною!

Аналіз існуючих публікацій, присвячених етіотропному лікуванню генералізованих мікозів, а також фармакології антимікотиків, дозволив виділити основні особливості фармакокінетики амфотерицину В [1, 2, 14, 34-38]:

- Рівень амфотерицину в лікворі не перевищує 2-2,5 або 2-4 % від його концентрації в сироватці крові!

- Максимальний рівень амфотерицину В у сироватці крові залежить від його в/в введеної дози.

- При в/в введенні антимікотика в дозі 5 мг/кг його пікова концентрація в сироватці не перевищує 25-60 мкг/мл, у дозі 3 мг/кг – не перевищує 10-35 мкг/мл і у дозі 1 мг/кг – не перевищує 3-10 мкг/мл.

- Повне виведення антимікотика відбувається протягом 15 днів!

- МІК для чутливих до амфотерицину криптококів, як правило, перебуває в інтервалі 0,0625-1 мкг/мл (середні показники 0,43-0,55 мкг/мл), а МІК-50 і МІК-100 відповідно становлять 0,5 і 1 мкг/мл. Резистентними вважаються збудники, рівень чутливості яких до амфотерицину більше 1 мкг/мл.

З урахуванням вказаних даних наведені дозозалежні концентрації амфотерицину В у сироватці крові й лікворі (табл. 5).

Таблиця 5

Дозозалежні пікові концентрації амфотерицину В у сироватці крові та лікворі

Добова разова доза амфотерицину введена хворому в/в, мг/кг	Концентрація в сироватці крові, мкг/мл	Концентрація у лікворі – 2 % від концентрації сироватки крові, мкг/мл	Концентрація в лікворі – 2,5 % від концентрації сироватки крові, мкг/мл	Концентрація в лікворі – 4 % від концентрації сироватки крові, мкг/мл
0,4-0,6 мкг/кг (50 мг)	0,5-2	0,01-0,04	0,0125-0,05	0,04-0,08
1 мкг/кг (80 мг)	3-10	0,06-0,2	0,075-0,25	0,12-0,4
3 мкг/кг (240 мг)	10-35	0,2-0,7	0,25-0,875	0,4-1,4
5 мкг/кг (400 мг)	25-60	0,5-1,2	0,625-1,5	1-2,4

Примітка: у дужках зазначені «гіпотетичні» максимальні добові дози амфотерицину В при введенні антимікотика дорослому хворому масою 80 кг; реальна максимальна добова доза цього препарату у дорослого не може перевищувати 50 мг.

Слід особливо вказати, що доза амфотерицину В, що вводиться дорослим пацієнтам, рідко перевищує разову дозу в 1 мг/кг і звичайно становить 0,5-0,6 мг/кг, не перевищуючи максимально дозволу 50 мг/добу! Також необхідно особливо відзначити, що разова доза амфотерицину В одночасно є й добовою дозою, тобто антибіотик уводиться тільки 1 раз у добу й тільки в/в.

Тепер, зрівнявши максимально можливу концентрацію амфотерицину при введенні дорослому навіть у дозі 1 мг/кг (80 мг/добу), ми одержимо концентрацію антимікотика в лікворі на рівні 0,12-0,4 мкг/мл, а при реальному введенні 50 мг – всього лише 0,04-0,08 мкг/мл. Очевидно, що такі концентрації навіть при введенні дози в 1 мкг/мл не дозволяють створити в лікворі концентрації, що «дотягують» до середніх показників МІК-50 криптококів. Реальна концентрація амфотерицину у лікворі виявляється нижче необхідної середньої МІК-90 майже в 2,5-25 разів! У даній ситуації необхідно особливо вказати, що на практиці реальний рівень чутливості криптококів до амфотерицину суттє-

во вище рівня, при якому збудник вважається до нього резистентним (МІК-100 препарату більше 1 мкг/мл). Так, рівень чутливості криптококів становить у середньому 1,4 мкг/мл і перебуває в інтервалі: МІК-50 – 1 мкг/мл, а МІК-100 – 2 мкг/мл (резистентними вважаються штами із чутливістю більш ≥ 1 мкг/мл) [1, 2, 12, 22, 33, 37, 38, 41-43].

Таким чином, для одержання клінічного ефекту при криптококовому менінгіті у випадку використання амфотерицину та ЛАФАВ необхідною умовою є вкрай висока чутливість криптококів до амфотерицину. Але в реальній дійсності це далеко не так. За нашими даними, отриманими при дослідженні чутливості окремих штамів криптококів, їх чутливість нерідко виходила за межі 4 і навіть більше ніж 8 мкг/мл, що в десятки разів перевищує максимально можливі концентрації амфотерицину в лікворі!

Одним з можливих варіантів розв'язання проблеми підвищити рівень водонерозчинного антимікотика є зміна його способу введення. Так, останнім часом з'являються

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

роботи, в яких вказується на переваги безперервного (протягом 24 годин) в/в введення амфотерицину В і ЛАФАВ порівняно з їх введенням протягом декількох годин (звичайно 2-6 годин, але найчастіше виробник вказує максимально можливу масову швидкість введення в препарат у мг/кг/годину) [34-36, 44-47]. Тривале введення цих антимікотиків дозволяє створювати високий і постійний рівень препаратів у крові, уникаючи вкрай високих токсичних «пікових» концентрацій. Це дозволяє підвищити безпеку терапії за рахунок зниження токсичності, а також ефективність етіотропного лікування, за рахунок створення не пікової, а постійно діючої концентрації антимікотика (у крові та тканинах вище МІК для збудника мікозу) з обліком їх тривалого періоду напіввиведення. Але слід зазначити, що якщо постійне введення можливе і дозволить знизити токсичність терапії, то підвищення концентрації амфотерицину і ЛАФАВ у лікворі при використанні цього способу введення вкрай сумнівне, тому що реальні «пікові» концентрації цих антимікотиків у крові при введенні всієї необхідної дози за 2-6 годин будуть суттєво вище, чим при постійному введенні. Єдиною реальною можливістю при такому введенні є збільшення добової дози антимікотиків за рахунок зниження сумарної токсичності терапії, але й цей варіант дискусійний, тому що і амфотерицин, і особливо ЛАФАВ мають тривалий період напіввиведення, а отже ми зможемо одержати кумулятивний ефект, який сам по собі веде до посилення токсичності. Таким чином, реальні перспективи постійного введення зазначених антимікотиків ще мають бути детально вивчені.

Слід також привести дані більшості виробників амфотерицину та його ЛАФАВ, які відкрито заявляють, що ці препарати фактично (практично) не проникають через ГЕБ! [1, 2, 34-36]. У даному зв'язку виникає закономірне питання: яким чином такий препарат може взагалі використовуватися в етіотропній терапії менінгітів? Але, незважаючи на це, амфотерицин не тільки рекомендований у вже згаданих протоколах для лікування криптококового менінгіту, але і є «препаратом вибору» (препарат першої та другої лінії етіотропної терапії) і навіть монотерапії (правда тривалої) [1-4, 12-14].

Використання препаратів, що практично не проникають у ліквор, в етіотропній терапії менінгітів може бути можливим або виправданим тільки у випадку, якщо збудник має до них вкрай високу чутливість або відповідно вкрай низький рівень МІК. Але це фактично не так. У даному зв'язку виникає єдиний варіант такого використання – застосування такого препарату одночасно з іншим антимікотиком, розраховуючи на їх синергічну антимікотичну активність. Необхідно особливо

вказати, що дійсно у відповідних протоколах по лікуванню криптококового менінгіту рекомендоване одночасне використання амфотерицину і флуцитозину. Але в той же час у тих же протоколах амфотерицин рекомендований і як препарат другої лінії для монотерапії! [1-4, 12-14]. Особливістю використання його в якості монопрепарату є тривале застосування протягом 6-10 тижнів. Але такий же режим тривалої терапії (6-10 тижнів) рекомендований і при використанні при спільному застосуванні із флуцитозином? Слід також особливо вказати, що рекомендацій з використання монотерапії криптококового менінгіту флуцитозином відсутні, незважаючи на його досить високу проникність через ГЕБ (до 74-75 % від сироваткових концентрацій) і здатність створити в лікворі необхідну МІК для збудників системних мікозів при в/в введенні рекомендованої дози 100-200 мг/кг/добу [1, 2, 31, 32, 48]. Концентрація флуцитозину в лікворі може становити від 16 до 62 мкг/мл. Також заважаючи наперед необхідно вказати, що рекомендована добова доза флуцитозину для спільного використання з амфотерицином становить всього 100 мг/кг/добу, що в 2 рази нижче рекомендованої дози для системних мікозів, яка становить 200 мг/кг/добу. Використання дози 100-150 мг/кг/добу можливо тільки у випадку високої чутливості збудника мікозу до флуцитозину. У даному зв'язку також необхідно привести й дані по МІК криптококів до флуцитозину. Так, чутливими до препарату вважаються штами збудника, МІК для яких становить ≤ 4 мкг/мл, а резистентними – з МІК ≥ 32 мкг/мл [49-53]. МІК для чутливих до флуцитозину криптококів, як правило, перебуває в інтервалі 0,125-8 мкг/мл (середні показники 1,4-1,67 мкг/мл), а МІК-50 і МІК-90 відповідно становлять 2 і 4 мкг/мл [49-53]. Необхідно вказати, що так звана «дозозалежна» чутливість для амфотерицину, ЛАФАВ і флуцитозину не визначається, а для останнього може використовуватися так званий «проміжний» показник чутливості, що становить 8-16 мкг/мл [1, 2, 49-53].

При криптококовому менінгіті флуцитозин використовується парентерально у вигляді розчину з об'ємом 250 мл зі змістом препарату 10 мг/мл (2500 мг у флаконі). Відносно фармакокінетики флуцитозину необхідно сказати, що цей препарат розчинний у воді, а отже може створювати в лікворі досить високі концентрації. Слід також зазначити, що з «протокольних» антимікотиків, які використовуються в терапії криптококозу, водорозчинним є ще тільки один препарат – флуконазол (важко розчинний у присутності допоміжних речовин), інші практично нерозчинні у воді. Максимальна концентрація після перорального або парентерального введення флуцитозину створюється через 2 години. Так, при в/в введенні терапевтичних доз препарат практично не зв'язується з білками плазми крові

(всього 2-4 % введеної дози) і може створювати в плазмі рівень від 25 до 50 і навіть 100 мкг/мл (це максимально можливий рівень, після якого різко підсилюється токсичність препарату). Флуцитозин легко проникає в ліквор, становлячи близько 75 % від концентрації в крові, відповідно – 18,75-37,5-75 мкг/мл [1, 2, 12, 31, 32, 48]. Таким чином, при системному введенні рівень флуцитозину в лікворі відповідає мінімально необхідній МІК-90 і навіть перевищує концентрації препарату для криптококів, що мають «проміжну» чутливість і також вважаються резистентними до флуцитозину.

Знову виникає парадоксальна ситуація. Якщо у випадку з амфотерицином і ЛАФАВ, що мають вкрай низьку проникність через ГЕБ та створюють концентрації в лікворі значно нижчі навіть за МІК-50 для криптококів, їх рекомендують як препарати вибору та навіть монотерапії для лікування криптококового менінгіту, то у випадку із флуцитозином ситуація кардинально протилежна. Препарат, який добре проникає через ГЕБ і створює в лікворі високі пригнічуючі концентрації, що значно перевищують МІК, рекомендують тільки як допоміжний або додатковий препарат. Дійсно, флуцитозин практично у всіх посібниках по терапії криптококового менінгіту не використовується в якості монотерапії, а тільки в комбінації з амфотерицином і іноді із флуконазолом [1, 2, 12, 14, 31, 32, 48]. Дійсно, монотерапія криптококового менінгіту флуцитозином на практиці виявилася неефективною, але це суперечить нашим даним по МІК і фармакокінетиці препарату. Крім цього, сам флуцитозин має досить високу нефро-, гепато- і мієлотоксичність, а в комбінації з такими ж токсичними амфотерицином і флуконазолом сумарна токсичність суттєво зростає. Крім цього, власне сам флуцитозин може при тривалому зберіганні, а також в організмі людини перетворюватися в цитостатик – фторурацил [48]. Як розв'язати дану ситуацію? Дійсно, рекомендована доза флуцитозину в комбінації з амфотерицином в 2 рази нижче тої, що використовується в терапії інших мікозів. За рахунок цього можна зняти проблему сумації токсичності комбінованої терапії. Але в той же час знижується і рівень ефективної концентрації препарату в лікворі, хоча і при введенні такої дози флуцитозину його рівень в лікворі перевищує МІК-90 для більшості чутливих до нього штамів криптококів та тих, що мають проміжну чутливість. Однак питання залишається до кінця не вирішеним. Відсутнє теоретичне обґрунтування низької ефективності монотерапії флуцитозином, але швидше за все, отримані на практиці результати можна пояснити швидким періодом напіввиведення (3-6 год), але це компенсується 4-хкратним введенням препарату протягом доби [1, 2, 12, 14, 48]. Пояснити це, швидше за все, можна тільки тим, що навіть при високих концентраціях, які створює

в лікворі флуцитозин, він чинить на більшість штамів криптококів фунгістатичну, а не фунгіцидну дію. Але це тільки припущення, які вимагають ретельних практичних досліджень.

Література

1. Essentials of Clinical Mycology / Ed.: C.A. Kauffman, P.G. Pappas, J.D. Sobel, W.E. Dismukes. – 2-nd Ed. – New York: Springer Science+Business Media, 2011. – 533 p.
2. Clinical Mycology / Ed.: W.E. Dismukes, P.G. Pappas, J.D. Sodel. – New York: Oxford University Press, 2003. – 519 p.
3. Проблема криптококової інфекції у сучасному світі / [В.М. Козько, А.В. Гаврилов, О.В. Загороднева та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 4. – С. 90-95.
4. Antifungal susceptibilities of *Cryptococcus* species complex isolates from AIDS and non-AIDS patients in Southeast China / M. Li, Y. Liao, M. Chen et al. // Braz. J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 16, N 2. – P. 175-179.
5. Цветанова Е.М. Ликворология / Е.М. Цветанова. – Киев: Здоров'я, 1986. – 372 с.
6. Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии / Б.С. Виленский. – Л.: Медицина, 1986. – 304 с.
7. Lumbar puncture drainage with intrathecal injection of amphotericin B for control of cryptococcal meningitis / C. Yuchong, C. Jiangnan, W. Hai, G. Julin // Mycoses. – 2011. – Vol. 54, N 4. – P. 248-251.
8. Yao Z. Antifungal therapy for treatment of cryptococcal meningitis / Z. Yao, W. Liao, H. Wen // Chin. Med. J. (Engl). – 2000. – Vol. 113, N 2. – P. 178-180.
9. Берсенева О.П. Ликвородинамические расстройства (Заболевания, вызванные нарушением ликвородинамики): [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://dcp-krug.ru/index.php/encyclopedia/62-dcp/160-likvor> 12/12/2014
10. Сидорова Т.А. Оценка результатов лечения различных форм оптико-хиазмального лептоменингита методом длительной интракаротидной инфузии лекарственных препаратов: дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Сидорова. – Санкт-Петербург, 2006. – 175 с.
11. Внутрикратидная инфузия антибактериальных препаратов при гнойных менингоэнцефалитах / [А.Е. Кудрявцев, В. Шиков, В.П. Тимина и др.] // Сов. медицина. – 1984. – № 10. – С. 84-87.
12. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 20/11/2014: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>, 12/12/2014
13. Наказ МОЗ України № 182 від 13.04.2007 «Про затвердження Клінічних протоколів» додаток «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків»: [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070413_182.html, 10/12/2014
14. Gubbins P.O. Antifungal therapy / P.O. Gubbins, E.J. Anaissie // Clinical Mycology / Ed.: E.J. Anaissie, M.R. McGinnis, M.A. Pfaller. – 2-nd Ed. – Elsevier Inc., 2009. – Chapter 7. – P. 165-199.
15. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome / [C.M. Van der Horst, M.S. Saag, G.A. et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – N 337. – P. 15-21.
16. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current state of the science / N. Singh, F. Dromer, J.R. Perfect, O. Lortholary // Clin. Infect. Dis. – 2008. – N 47. – P. 1321-1327.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

17. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis / [J.E. Bennett, W.E. Dismukes, R.J. Duma et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1979. – N 301. – P. 126-131.
18. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS / [P.K. Sharkey, J.R. Graybill, E.S. Johnson et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – N 22. – P. 315-321.
19. Treatment of cryptococcosis with liposomal amphotericin B (AmBisome) in 23 patients with AIDS / [R.J. Coker, M. Viviani, B.G. Gazzard et al.] // *AIDS (London, England).* – 1993. – N 7. – P. 829-835.
20. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis / [A.C. Leenders, P. Reiss, P. Portegies et al.] // *AIDS (London).* – 1997. – N 11. – P. 1463-1471.
21. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis / [M.S. Saag, W.G. Powderly, G.A. Cloud et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – N 326. – P. 83-89.
22. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings (Review) / [D. Sloan, S. Dlamini, N. Paul et al.] // *The Cochrane Library.* – 2008. – Issue 4. – 2008. – 41 p.: [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005647.pub2/pdf>, 12/12/2014
23. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis / [P.G. Pappas, P. Chetchotisakd, R.A. Larsen et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – N 48. – P. 1775-1783.
24. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis / [D.W. Denning, R.M. Tucker, L.H. Hanson et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – N 149. – P. 2301-2308.
25. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS / [R.A. Larsen, S.A. Bozzette, B.E. Jones et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – N 19. – P. 741-745.
26. High-dose fluconazole therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS / [F. Menichetti, M. Fiorio, A. Tosti et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – N 22. – P. 838-840.
27. The California Collaborative Treatment Group. High-dose fluconazole for treatment of cryptococcal disease in patients with human immunodeficiency virus infection / [R.H. Haubrich, D. Haghighat, S.A. Bozzette et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1994. – N 170. – P. 238-242.
28. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis / [J. De Gans, P. Portegies, G. Tiessens et al.] // *AIDS (London).* – 1992. – N 6. – P. 185-190.
29. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome / [S.A. Bozzette, R.A. Larsen, J. Chiu et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – N 324. – P. 580-584.
30. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis / [M.S. Saag, G.A. Cloud, J.R. Graybill et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – N 28. – P. 291-296.
31. Веселов А.В. Новые системные антимикотики / А.В. Веселов // *Антимикробные препараты.* – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 73-80.
32. Климов Н.Н. Новые препараты для лечения системных микозов / Н.Н. Климов, А.В. Веселов // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 342-353.
33. Kethireddy S. CNS pharmacokinetics of antifungal agents / S. Kethireddy, D. Andes // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2007. – Vol. 3, N 4. – P. 571-583.
34. Амфотрет (Amphotret). Інструкція для медичного застосування препарату: [Електронний ресурс] / Режим доступу: [http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/36742B08E5B4D2C2257AA90065E686/\\$file/UA57050101_D709.mht](http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/36742B08E5B4D2C2257AA90065E686/$file/UA57050101_D709.mht), 12/12/2014
35. Амфоліп (Ampholip) інструкція: [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.vidal.ru/drugs/ampholip_23386, 12/12/2014
36. Амфоліп (Ampholip). Інструкція для медичного застосування препарату: [Електронний ресурс] / Режим доступу: [http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/D570C618CA591085C2257AA90065E4DD/\\$file/UA57040101_5AE3.mht](http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/D570C618CA591085C2257AA90065E4DD/$file/UA57040101_5AE3.mht), 12/12/2014
37. Pharmacokinetic Profile of ABELCET (Amphotericin B Lipid Complex Injection): Combined Experience from Phase I and Phase II Studies / [A. Adedoyin, J.F. Bernardo, C.E. Swenson et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 1997. – Vol. 41, N 10. – P. 2201-2220.
38. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Amphotericin B, Deoxycholate, Liposomal Amphotericin B, and Amphotericin B Lipid Complex in an In Vitro Model of Invasive Pulmonary Aspergillosis / [J.M. Lestner, S.J. Howard, J. Goodwin et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2010. – Vol. 54, N 8. – P. 3432-3441.
39. Гистология, цитология и эмбриология / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др.; Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 5-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 744 с.
40. Ганжерли Н.М. Исследование массопереноса белков методом голографической интерферометрии реального времени / Н.М. Ганжерли, И.А. Маурер, П.В. Гранский // *Журнал технической физики.* – 2004. – Т. 74, Вып. 1. – С. 68-71.
41. Arthur J. Amphotericin B Pharmacokinetics in Humans / J. Arthur, J.R. Atkinson, J.E. Bennet // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 1978. – Vol. 13, N 2. – P. 271-276.
42. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации / [А.Л. Левит, Т.К. Луговкина, Ю.В. Лузганов и др.]. – М.: ООО «Компания БОРГЕС», ПК «БЛОК НОУТ», 2010. – 87 с.
43. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings (Review) / [D. Sloan, S. Dlamini, N. Paul et al.] // *The Cochrane Library.* – 2008. – Issue 4. – 2008. – 41 p.: [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005647.pub2/pdf>, 12/12/2014
44. Eriksson U. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial / U. Eriksson, B. Seifert, A. Schaffner // *BMJ.* – 2001. – N 322. – P. 579-582.
45. Lewis R.E. The solubility ceiling: a rationale for continuous infusion amphotericin B therapy? / R.E. Lewis, N.P. Wiederhold // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – N 37. – P. 871-872.
46. Baseline correlation and comparative kinetics of cerebrospinal fluid colony-forming unit counts and antigen titers in cryptococcal meningitis / [A.E. Brouwer, P. Teparukkul, S. Pinrappaporn et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – N 192. – P. 681-684.
47. Continuous infusion of amphotericin B deoxycholate in the treatment of cryptococcal meningoencephalitis: Analysis of safety and fungicidal activity / [D.R. Falci, L.W. Lunardi, C.G. Ramos et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, N 5. – P. 26-29.
48. Анкотил (Ancotil). Інструкція для медичного застосування препарату: [Електронний ресурс] / Режим доступу: [http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/5C0444A43AFBB401C225788C00666053/\\$file/UA32670101_67A2.mht](http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/5C0444A43AFBB401C225788C00666053/$file/UA32670101_67A2.mht), 12/12/2014

CRYPTOCOCCAL MENINGITIS - PARTICULARITIES OF THE TREATMENT (PART I)

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The article gives a detailed analysis of the etiotropic treatment of cryptococcal meningitis. The necessity of a complete revision of the old national clinical protocol for the treatment of cryptococcal meningitis and substantial adjustments in accordance with the data of current and perspective researches was shown. Etiotropic treatment of cryptococcal meningitis requires maximum efficiency and safety

today. The article also shows that the solution of this problem can be achieved by: dynamic detection of the antimycotics level in the cerebrospinal fluid and blood serum of patients; dynamic detection of cryptococcus susceptibility to the main antimycotics; careful selection of these drugs, their combinations, doses and modes of administration; considering the possible interactions of combined antifungals, as well as their interactions with other, especially anti-retroviral, drugs.

Key words: cryptococcal meningitis, treatment.

Отримано 5.03.2015 р.

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі ІХ з'їзду інфекціоністів України на тему: "Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці", який відбудеться 7-9 жовтня у м. Тернополі.

Програма з'їзду буде присвячена обговоренню шляхів розв'язання актуальних питань клінічної інфектології. Розглядатимуться особливості перебігу інфекційних хвороб у сучасних умовах, методи діагностики і диференційна діагностика їх у дітей і дорослих, раціональне застосування нових протівірусних, антибактерійних, імунотропних, дезінтоксикаційних та інших засобів. Під час з'їзду буде проведений конкурс на кращу наукову роботу молодих вчених, які ведуть дослідження у галузі діагностики, лікування і профілактики інфекційних хвороб.

У дні роботи з'їзду відбудеться спеціалізована виставка медикаментів, медичного обладнання та інформаційних матеріалів.

Наукова тематика з'їзду:

- Діагностика і терапія вірусних гепатитів
- Лікування і профілактика ВІЛ-інфекції
- Оптимізація діагностики та лікування поширених кишкових інфекцій
- Сучасні технології діагностики і лікування інфекцій дихальних шляхів
- Діагностика, етіотропна і патогенетична терапія актуальних паразитозів
- Клініко-діагностичні аспекти інших інфекційних хвороб
- Невідкладна та інтенсивна терапія інфекційних хворих
- Реформування інфекційної служби і вдосконалення надання медичної допомоги інфекційним хворим у сучасних умовах

Контактні телефони в Тернополі:

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

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

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

Оргкомітет з'їзду

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Колектив авторів, 2015
УДК 616.24-002.5-036.22(477.84)

В.О. Паничев, М.М. Павельєва, І.В. Кулачковська, С.В. Маціпура, Н.І. Годована

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЕПІДСИТУАЦІЇ ЩОДО ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА ТЕРИТОРІЇ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА 2010-2014 РОКИ

Головне управління Держсанепідслужби у Тернопільській області,
Тернопільський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України

Протягом останніх років епідемічна ситуація щодо туберкульозу на території області, незважаючи на зниження показників захворюваності та смертності, залишається напруженою. Домогтися зниження розповсюдження туберкульозу на території області можна за умови активного реагування на проблему, покращення фінансування, впровадження сучасних методів діагностики та лікування, організації ефективних профілактичних і протиепідемічних заходів в осередках.

Ключові слова: туберкульоз, епідситуація, ретроспективний аналіз, Тернопільська область.

В умовах епідемії туберкульозу, визнаної на світовому та загальнодержавному рівні, із врахуванням впливу як медичних, так і соціальних чинників на суспільство, туберкульоз залишається актуальною проблемою сьогодення.

За міжнародними критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я, епідемія туберкульозу на визначеній території оголошується тоді, коли рівень захворюваності вище 30 випадків на 100 тисяч населення.

Протягом останніх років епідемічна ситуація щодо туберкульозу на території області, незважаючи на зниження показників захворюваності та смертності, залишається напруженою. За останнє десятиріччя показник захворюваності на туберкульоз (вперше виявлені випадки) серед населення області коливається в межах 55-45 випадків на 100 тис. населення, смертності – 14-6 вип. на 100 тис. населення. Вище зазначені показники є доказовими аргументами існування епідемії туберкульозу в області.

На кожній окремій адміністративній території області запроваджено щоденну звітність стосовно реєстрації інфекційної захворюваності та результатів проведеного епідрозслідування. В цілому щодня реєструється близько 40 термінових повідомлень про випадки інфекційних захворювань, насторожує той факт, що з них 4-5 випадків туберкульозу. Тобто, при щоденній реєстрації частка випадків туберкульозу в структурі загальної інфекційної захворюваності становить близько 12 %. За результатами щомісячної статистичної звітності, питома

вага захворюваності на туберкульоз (органи дихання) в загальній структурі інфекційних захворювань без грипу та ГРВІ коливається в межах 13-15 %.

Для оцінки епідситуації щодо туберкульозу слід, окрім традиційної статистики (захворюваність, смертність), використовувати такі об'єктивні показники:

зростання кількості бацилярних і деструктивних (задавлених) форм туберкульозу (кожен 2-й хворий із бактеріовиділенням, кожен 4-й хворий виявлений на пізніх стадіях захворювання) – потенційна небезпека для оточуючих;

щорічна реєстрація випадків серед дітей, підлітків, контактних осіб в осередках туберкульозу, декретованого контингенту населення, медиків;

суттєва реєстрація випадків рецидивів захворювання після пройденого курсу лікування, мультирезистентного туберкульозу, ко-інфекції (туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД).

За результатами оцінки основних епідеміологічних критеріїв, висновок щодо епідситуації з туберкульозу в області такий.

Реєстрація значної кількості випадків туберкульозу із бактеріовиділенням (МБТ+) (48-59 %) та деструкцією (задавлені форми) (40-47 %) свідчить про недостатню роботу лікувальної мережі в напрямку активного виявлення хворих на початкових стадіях захворювання. Слід зазначити, що за добу хворий з активною формою туберкульозу виділяє у довкілля близько 15-20 млн мікобактерій туберкульозу і протягом року може інфікувати 10-15 осіб. Зростання частки бактеріовиділювачів підтверджує наявність значної кількості джерел інфекції.

Протягом останніх років продовжують реєструватись випадки серед контактних осіб у домашніх осередках (від 8 до 12 випадків). Захворюваність серед контактних відображає якість організації медичного спостереження, своєчасність лабораторної діагностики.

Реєстрація випадків захворювань на туберкульоз серед обов'язкового (декретованого) контингенту населення (від 24 до 33 випадків) свідчить про недостатню роботу в напрямку активного виявлення хворих при проведенні профілактичних медичних оглядів. Щорічно на

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

кожній адміністративній лікувальною мережею здійснюється планування флюорографічних обстежень відповідно до чисельності населення та в розрізі передбачуваних контингентів. Протягом останніх років відсоток виконання плану ФГ-обстежень досить високий – 94-96 %, однак питома вага активно виявлених хворих на туберкульоз коливається в межах 0,05 %.

Насторожує постійна реєстрація випадків серед працівників лікувально-профілактичних закладів області (9-12 випадків). У структурі захворюваності зберігається тенденція: перше місце посідає молодший медичний персонал, друге – середній медперсонал, третє – лікарі. Окремо слід виділити реєстрацію захворюваності серед працівників протитуберкульозних закладів (1-5 випадків), умови праці яких пов'язані з високим ризиком інфікування (контакт з мікобактеріями туберкульозу). Реєстрація випадків туберкульозу серед медичних працівників є своєрідним показником організації роботи як загальної лікувальної мережі, так і протитуберкульозних закладів.

Суттєва реєстрація випадків рецидивів захворювання є індикатором якості надання медичної допомоги та ефективності призначеного курсу лікування. Щорічно кількість рецидивів захворювання коливається від 84 до 110 випадків (інтенсивний показник – 7,7-10,2 вип. на 100 тис. населення)

Окремої звітності потребує реєстрація випадків мультирезистентного туберкульозу (нечутливих до протитуберкульозних препаратів) – реальну ситуацію неможливо оцінити у зв'язку з відсутністю офіційної статистики. Серед причин неефективності лікування виділяють: пізні звернення, порушення режиму лікування, супутню патологію (алкоголізм, наркоманія), перебування в закладах пенітенціарної системи.

Залишається проблемною реєстрація поєднаної патології – ко-інфекція (туберкульоз + ВІЛ/СНІД). Протягом останніх років кількість таких випадків коливається від 7 до 15 (інтенсивний показник – 0,6-1,4 вип. на 100 тис. населення). Наявність ВІЛ-інфекції є потужним фактором впливу на розвиток активного туберкульозу у носіїв латентної інфекції, підвищує ризик рецидивів туберкульозу. На сьогодні (згідно статистики) 30 % осіб, що живуть з ВІЛ-інфекцією/СНІДом, хворіють на туберкульоз, а 40 % – помирають від цієї патології.

В області залишається високим рівень смертності від всіх форм туберкульозу – 6-10 вип. на 100 тисяч населення.

Щорічна реєстрація випадків туберкульозу серед дітей та підлітків є негативною прогностичною ознакою епідеміологічної ситуації. Протягом останніх років захворюваність всіма активними формами туберкульозу серед дітей знаходиться в межах від 0,6 до 5,3 вип. на 100 тис. населення, серед підлітків – 11,-33,8 вип. на 100 тис. населення. В більшості випадків первинне інфікування дитячого організму проявляється у вигляді позалегенового туберкульозу, без

залучення в інфекційний процес специфічних органів локалізації мікобактерій. Однак загрозливим є те, що серед підлітків реєструються випадки туберкульозу легень, що супроводжуються бактеріовиділенням та деструкцією.

Аналіз даних епідеміологічного дослідження свідчить, що хворіють на туберкульоз в основному діти з груп ризику, а саме: невакциновані в пологових стаціонарах у зв'язку з наявністю протипоказань, контактні з хворими членами сім'ї у домашніх осередках, попередньо інфіковані на фоні зниження резистентності організму (динамічні результати туберкулінодіagnostики).

Одним з найефективніших методів раннього виявлення як первинного інфікування, так і захворювання на початкових стадіях залишається щорічна туберкулінодіagnostика серед дітей.

На території області організовано проведення туберкулінодіagnostики дитячого населення віком від 1 до 17 років (з 2015 р. – з 4 до 14 років), очищений туберкулін закупляється за кошти місцевих бюджетів. Щорічно відсоток охоплення туберкулінодіagnostикою дитячого населення коливався в межах 70 %, однак у 2013 р. – 24,6 %, 2014 р. – 16,4 % (недостатнє забезпечення туберкуліном).

Виконання запланованих обсягів проб Манту залежить від ефективності роботи лікувальної мережі щодо залучення контингентів, які підлягають обстеженню, результативності техніки введення та прочитання реакцій, своєчасності фінансування на місцях.

Профілактика туберкульозу за допомогою вакцинації є основним способом боротьби з цим небезпечним захворюванням. Основна мета – запобігання захворюванню і його поширенню у дітей. Імунізація як метод специфічної профілактики серед дитячого населення забезпечує у 80 % випадків стійкий імунітет (захист від розвитку всіх форм туберкульозу).

В області середній відсоток вакцинації дітей в пологових стаціонарах протягом 2010-2013 рр. становить 84,4 %. У 2014 р. зафіксовано вкрай низький відсоток імунізації новонароджених – 22,5 % (відсутність вакцини БЦЖ).

У зв'язку з недостатнім забезпеченням імунобіологічними препаратами (туберкулін, вакцина БЦЖ) протягом останніх кількох років, ситуація щодо стану профілактики туберкульозу в області викликає занепокоєння, адже на фоні зниження кількості захищених (імунізованих) створюються сприятливі умови для поширення збудника в зовнішньому середовищі, в результаті – розширення резервуару туберкульозної інфекції.

Враховуючи вище викладене, зазначаємо, що Держсанепідслужбою області здійснюється об'єктивна оцінка епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу на кожній адміністративній території області із врахуванням не тільки статистичних показників, а й ретроспективний аналіз динаміки захворюваності, хворобливості, вогнищевості (табл. 1).

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Таблиця 1

Ретроспективна оцінка епідситуації в Тернопільській області щодо туберкульозу за основними показниками (2010-2014 рр.)

Група	Показник	2010	2011	2012	2013	2014
Захворюваність (всі активні форми)	Абс.	591	580	546	511	486
	Інт. на 100 тис.	54,4	53,4	50,5	47,6	45,2
МБТ + (бактеріовиділення)	Абс.	244	260	233	241	258
	Інт. на 100 тис.	22,5	23,9	21,6	22,4	24,0
	%	48,5	52,1	48,8	53,4	59,9
Деструкція (задавлені форми)	Абс.	241	235	225	181	177
	Інт. на 100 тис.	22,2	21,6	20,8	16,9	16,5
	%	47,9	47,1	47,2	40,1	41,1
Захворюваність серед дітей	Абс.	6	7	9	8	1
	Інт. на 100 тис.	3,5	4,1	5,3	4,7	0,6
Захворюваність серед підлітків	Абс.	5	13	14	6	12
	Інт. на 100 тис.	11,6	30,0	33,8	14,5	31,2
Хворобливість	Абс.	1602	1089	1046	817	799
	Інт. на 100 тис.	147,6	100,8	97,1	76,1	74,4
Рецидиви	Абс.	84	84	105	91	110
	Інт. на 100 тис.	7,7	7,7	9,7	8,4	10,2
Ко-інфекція (+ ВІЛ/СНІД)	Абс.	15	7	13	14	9
	Інт. на 100 тис.	1,4	0,6	1,2	1,3	0,84
Смертність	Абс.	109	102	83	65	89
	Інт. на 100 тис.	10,0	9,4	7,7	6,2	8,3

Позитивна динаміка щодо зниження поширення туберкульозу на території області можлива за умови активного реагування на проблему, покращення фінансування, впровадження сучасних методів діагностики та лікування, організації ефективних профілактичних і протиепідемічних заходів в осередках.

RETROSPECTIVE ANALYSIS EPIDEMIOLOGICAL SITUATION FOR TUBERCULOSIS IN TERNOPIL REGION DURING 2010-2014

V.O. Panychev, M.M. Pavelyeva, I.V. Kulachkovska, S.V. Matsipura, N.I. Hodovana

SUMMARY. In recent years the epidemic situation with tuberculosis in the region, despite the decrease

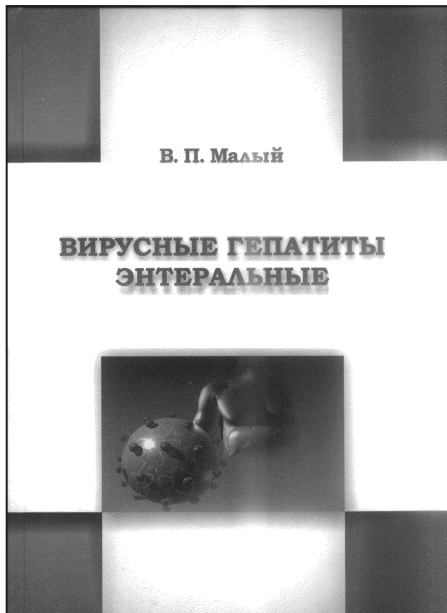
morbidity and mortality remains tense. To reduce the spread of tuberculosis in the region can be provided an active response to the issue, better funding, introduction of modern methods of diagnosis and treatment, organization of effective preventive and anti-epidemic measures.

Key words: tuberculosis, epidysituation, retrospective analysis, Ternopil region.

Отримано 2.03.2015 р.

© Андрейчин М.А., 2015
УДК 616.38-002.14-022(049.32)

МАЛЫЙ В.П. ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ ЭНТЕРАЛЬНЫЕ: МОНОГРАФИЯ / В.П. МАЛЫЙ. – Х.: ТОВ «ЩЕДРА САДИБА ПЛЮС», 2014. – 240 с.



Монографія охоплює проблему вірусних гепатитів (ВГ) А та Е. Гепатит А (ГА) зберігає свою актуальність у зв'язку з убиквітарним розповсюдженням, тісною взаємодією шляхів передачі зі соціально-економічними умовами регіону, стабільним рівнем захворюваності працездатного населення. На підставі багаторічних епідеміологічних спостережень за ГА, зокрема в країнах Східної Європи, виявлені еволюція епідемічного процесу, зміни циклічності, сезонності, вікової структури, ураженості різних соціальних груп. Підвищується суттєва роль осіб, які вживають наркотики, у поширеності цієї інфекції серед дорослих. Водночас проблемі ГА в останні роки приділяють безпідставно менше уваги, ніж іншим ВГ, попри те, що інфекція розповсюджена повсюдно та її частка в загальній захворюваності на ВГ у різних регіонах світу коливається в широких межах. Варто враховувати той факт, що клінічна картина ГА може змінитися при його нашіаруванні на хронічні ВГ В і С та на захворювання печінки не вірусної етіології. Почастішання випадків автоімунних гепатитів після перенесеного ГА в осіб зі схильністю до автоімунних реакцій вказує на високу актуальність цієї інформації. Так що репутація ГА як відносно доброякісної інфекції на сьогодні вже не відповідає дійсності.

Серед хвороб печінки особливе місце займає гепатит Е (ГЕ), який представляє серйозну проблему для охоро-

ни здоров'я багатьох країн. На ендемічних територіях частота виявлення антитіл до вірусу ГЕ сягає 18-30 %, навіть 44 %. Рівень летальності досить високий, в першу чергу, у вагітних жінок і в осіб з уже існуючими хронічними захворюваннями печінки. Крім того, в неендемічних регіонах, до яких належить й Україна, реєструються спорадичні випадки ГЕ. В останні роки з'явилися повідомлення про наявність автохтонних випадків ГЕ з клінічною маніфестацією.

При проведенні генетичних досліджень вірусу ГА (HAV) проф. В.П. Малий та його учні в різних регіонах України виявили два генотипи: 1А і 3А, хоча відомо вже 7 (I-VII) його генних різновидів залежно від географічного походження. Причому був встановлений тяжкий перебіг інфекції у хворих з генотипом 3А.

Наведений у монографії епідеміологічний аналіз свідчить про різну інтенсивність розповсюдження ГА – від поодиноких випадків за рік у країнах з високим соціально-гігієнічним рівнем життя населення до декількох тисяч на 100 000 населення в країнах, що розвиваються. Звертається увага на те, що жваві міграційні та туристичні потоки сприяють збільшенню числа джерел інфекції за рахунок «завезення» з епідемічно несприятливих територій. Різниця у санітарно-комунальному стані територій, зокрема в забезпеченні населення доброякісною водою та каналізаційною мережею, суттєво впливає на реалізацію фекально-орального механізму передачі збудника. У книжці представлена сучасна характеристика джерел інфекції, шляхів передачі та сприйнятливого колективу. Автор наголошує, що підвищення захворюваності на ГА в міжепідемічний період в умовах великого міста частково здійснюється споживачами наркотиків. До групи підвищеного ризику останнім часом стали відносити також гомосексуалістів, тому, згідно з рекомендацією CDC (США), такі особи повинні вакцинуватися проти ГА.

Автором детально описується патогенез, клініка, наслідки ГА, зокрема механізми формування автоімунного гепатиту, особливості перебігу інфекції у споживачів наркотиків. Підкреслено, що однією з відмінних рис є зростання числа хворих на гепатити змішаної етіології, насамперед поєднання ГА з гепатитами В або С. В ендемічних регіонах можлива мікст-інфекція ГА з ГЕ, ГА з малярією, ГА з тифо-паратифозними захворюваннями (ТПЗ), причому в практиці автора це було звичайне явище. Відзначено, що ГА суттєво

РЕЦЕНЗІЇ

обтяжує перебіг ТПЗ, значно частіше реєструвалися рецидиви ТПЗ та ускладнення.

Поєднання триденної малярії з ГА або ГЕ порівняно з моноінфекцією було тяжчим. З одного боку, це обтяжувало перебіг малярії, частіше виникали рецидиви, тривалішим було носійство збудника, з іншого – асоційовані інфекції характеризувалися більш вираженою інтоксикацією, суттєвим порушенням пігментного обміну, цитолітичним синдромом й гепатомегалією, ураженням нирок, загостренням ГА, рецидивами. Асоціація ГА або ГЕ з триденною малярією та ТПЗ ще більшою мірою погіршувала стан хворих.

Серед вірусних захворювань печінки особливе місце займає ГЕ. У світі рівень інфікування HEV перевершує такий HAV і майже $\frac{1}{3}$ населення вражено цим вірусом. Важливим є те, що ГЕ все частіше реєструється на неендемичних територіях. І недавно встановленим фактом є можливість хронізації, яка реєструється фахівцями все частіше. В монографії В.П. Малого приводяться сучасні дані етіології, зокрема подається характеристика вірусного генома, який створює значну мінливість ізолятів. Відомі 4 генотипи HEV з численними підтипами. Генотипи 1 і 2 інфікують тільки людей (антропонозні), переважно у випадках водного шляху передачі збудника. Генотип 3 ізолюється в неендемичних регіонах і є причиною спорадичних випадків ГЕ в людей та/або свиней. Генотип 4 (китайський) розповсюджений у країнах Південно-Східної Азії і також виділяється в людей та/або свиней і є причиною значної кількості гострої інфекції у Китаї. Орієнтовно існує й генотип 5, ізолюваний від курчат із синдромом гепатомегалії, особливості якого зараз вивчаються. Очікується виявлення нових генотипів.

Встановлено, що джерелом 1-го і 2-го генотипів HEV є хворі люди, а 3-го і 4-го – тварини, зокрема поросята (основний резервуар). Отримані дані, що генотип 1 більш патогенний для людини, ніж всі інші. Чутливими до HEV-інфекції є також мавпи, велика рогата худоба, птиця. У поросят ураження печінки супроводжується жовтяницею. Більшу частоту інфікування відзначено у працівників свиноферм. При тестуванні фекалій, зібраних на свинофермах, частота виявлення РНК HEV складає від 20 до 70 %.

Передача HEV залежить від генотипу вірусу: генотипи 1 і 2 в основному передаються фекально-оральним механізмом. Провідний шлях передачі – водний. Епідеміям зазвичай передують зливи, які обумовлюють підйом ґрунтових вод і забруднення фекаліями джерела питної води. Тут велике значення мають відсутність централізованої каналізації та водозабезпечення, низький санітарно-гігієнічний рівень населення в ендемічних регіонах. Тому ГЕ реєструється переважно в сільській місцевості, у невеличких містах. Автор книги, займаючись у свій час лікарською практикою в Афганістані, вказує на те, що особи, які відвідували поселення (кишлаки) й пили там воду з різних джерел, хворіли на ГЕ набагато частіше, ніж ті, які зазначені поселення не відвідували та/або пили хлоровану чи кип'ячену воду. Інфікування може від-

буватися аліментарним шляхом при вживанні недостатньо провареного м'яса свиней (у тому числі й свинячої печінки). Слід відмітити, що автор вперше описує спонтанно сформований ендемічний осередок ГЕ в Україні, що проіснував 3 роки (строк спостереження) зі сформованою сезонністю (грудень-лютий щорічно). Всі захворілі були пенсійного віку, в домашньому господарстві розводили свиней та регулярно вживали в їжу м'ясні продукти (свинину та сире сало).

Епідеміологічною особливістю ГЕ є незначна осередкованість у сім'ях, на що вказує автор. Так, під час епідемій близько 90 % епідемічних осередків нараховують тільки по одному хворому. В останні роки, завдяки впровадженню в практику специфічних і високочутливих методів діагностики ГЕ, встановлено розповсюдження інфекції у регіонах з помірним кліматом – неендемичних, в яких ця інфекція трапляється тільки спорадично. Причому в індустріально розвинутих країнах ГЕ розглядається як зоонозна інфекція, що викликається вірусом 3-го генотипу (свинячий зооноз) і вражає переважно доросле населення. Проведені дослідження в таких регіонах показали, що частота виявлення антитіл до HEV нині суттєво вище, ніж в минулі роки, й коливається від 4 до 15-24 %, залежно від природного резервуара.

Описується патогенез ГЕ, дані якого ґрунтуються переважно на результатах експериментальних досліджень. Представлена клініка гострої HEV-інфекції, яка частіше реєструється в легкій формі, особливо в спорадичних випадках. Приводяться клінічні спостереження ГЕ у вагітних. Огляд літератури показує, що він реєструється в тяжких формах з частою летальністю від гострої печінкової недостатності. Причому важливим компонентом хвороби у вагітних є гемоглобінурія як наслідок гемолізу еритроцитів, а також геморагічний синдром.

ГЕ може перейти в хронічну форму, яку раніше запевняли. Наводяться дані про хронізацію HEV-інфекції у реципієнтів трансплантації печінки, нирок, серця.

Представлені матеріали у монографії вказують на те, що розуміння епідеміології, клініки, наслідків ГЕ зазнали значних змін і в майбутньому можуть принести нові сюрпризи. Якщо раніше в неендемичних регіонах місцева передача вірусу ГЕ вважалася вкрай рідкісним явищем, то в останні роки реєструється все більше число таких випадків, переважно за рахунок генотипів 3 або 4.

Рекомендована терапія ГА та ГЕ, що приводиться в монографії, відповідає принципам протоколів ведення хворих на вірусні гепатити.

Монографія професора В.П. Малого може бути корисною не тільки для інфекціоністів, а й для терапевтів, лікарів загальної практики/сімейної та профілактичної медицини.

*Член-кор. НАМН України, професор М. Андрейчин
(м. Тернопіль)*

Отримано 25.02.2015 р.