



ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

1(67)'2012

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ



- Медична допомога інфекційним хворим
- Гострі кишкові інфекції
- Гострі респіраторні захворювання
- Гепатит С
- ВІЛ-інфекція
- Сучасні антибіотики

ISSN 1681-2727



9 771681 272000

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор **М.А. Андрейчин**

*Н.А. Васильєва,
Ж.І. Возіанова,
К.С. Волков,
О.П. Волосовець,
О.Л. Івахів,
С.І. Климнюк,
І.М. Кліщ,
Л.Я. Ковальчук,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
Л.Т. Котляренко,
С.О. Крамарєв,
В.Ф. Марієвський,
І.О. Ситник (заступник головного редактора),
М.Д. Чемич,
Ю.І. Фещенко,
Л.С. Фіра.*

*І.В. Богадельніков (Сімферополь),
Н.О. Виноград (Львів),
Ю.Л. Волянський (Харків),
В. Гальота (Бидґощ, Польща),
О.А. Голубовська (Київ),
А.Л. Гураль (Київ),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
О.К. Дуда (Київ),
І.А. Зайцев (Донецьк),
О.М. Зінчук (Львів),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
В.М. Козько (Харків),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В.П. Малий (Харків),
В.І. Матяш (Київ),
Л.В. Мороз (Вінниця),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
Є.В. Нікітін (Одеса),
Г.К. Палій (Вінниця),
В.І. Покровський (Москва, Росія),
А.О. Руденко (Київ),
Е. Савов (Софія, Болгарія),
М.С. Суремченко (Дніпропетровськ),
А.Ф. Фролов (Київ),
В.М. Фролов (Луганськ),
Л.А. Ходак (Харків),
В.П. Широбоков (Київ),
А.М. Щербінська (Київ),
О.О. Ярош (Київ).*

Всеукраїнський науково-практичний
медичний журнал

Заснований у листопаді 1994 року
Виходить з 1995 року щоквартально

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

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

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 № 9 від 28.02.2012 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 29.02.2012 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

Андрейчин М.А. (Тернопіль)

Медицина допомога інфекційним хворим в Україні: проблеми і шляхи їх розв'язання

5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Шуляк В.І., Присяжнюк О.А., Кириченко І.М., Ломака І.В., Мирна А.І., Фетисова В.В., Рижкова М.В., Левченко Л.І. (Запоріжжя)

Вплив мелатоніну на стан функціональних систем у хворих на менінгіт

8

Одінець Т.М., Карімов І.З., Шмойлов Д.К., Одінець О.А., Лось-Яценко Н.Г., Дегтярьова А.О., Янакова І.В., Ельстер А.Г. (Сімферополь)

Окислювальна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів при ГКІ сальмонельозної та ротавірусно-сальмонельозної етіології

14

Домашенко О.М., Біломеря Т.А., Мартінова Н.В., Дараган Г.М., Железняк О.В., Жигиль В.Г., Малахова Ю.В., Землянська Г.І., Сервітник А.С. (Донецьк, Маріуполь Донецької обл.)

Клініко-епідеміологічна характеристика спалаху холери в Донецькій області у 2011 році

18

Печінка А.М. (Київ)

Нові можливості сезонної профілактики гострих респіраторних захворювань

23

Короваєва І.В., Попова Н.Г., Кириченко І.І., Попова Л.О., Звягольська І.М., Панченко Л.О. (Харків, Полтава)

Mycoplasma hominis в асоціації з Herpes simplex virus: роль у розвитку гострих і хронічних інфекційно-запальних захворювань гортані

28

Андрейчин М.А., Рябоконт Ю.Ю. (Тернопіль, Запоріжжя)

Роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічної HCV-інфекції та її корекція препаратом L-аргініну

31

Волянський А.Ю. (Харків)

Цитокінова реакція організму у поствакцинальному періоді

39

Герасименко Т.В. (Одеса)

Вплив ВІЛ-інфекції і туберкульозу на демографічні процеси в Одеській області

46

Постнов О.В., Герасименко Т.В., Поздняков С.В., Серветський С.К., Пожого Ю.В. (Одеса)

Особливості захворюваності на ВІЛ-інфекцію у різних вікових групах населення Одеської області

52

CONTENTS

EDITORIAL

Andreychyn M.A. (Ternopil)

Medical Aid for Infectious Patients in Ukraine: Problems and it's Ways of Solving

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Shulyak V.I., Prysyazhnyuk O.A., Kyrychenko I.M., Lomaka I.V., Myrna A.I., Fetysova V.V., Ryzhkova M.V., Levchenko L.I. (Zaporizhzhia)

Influence of Melatonin on a State of Functional Systems at the Patients with Meningitis

8

Odinets T.M., Karimov I.Z., Shmoylov D.K., Odinet O.A., Los-Yatsenko N.H., Dehtyaryova A.O., Yanakova I.V., Elster A.H. (Simferopol)

Oxidative Modification of Proteins and Peroxide Oxigenation of Lipids in Acute Intestinal Infection of Salmonellosis and Rotavirus-Salmonellosis Etiology

14

Domashenko O.M., Bilomerya T.A., Martynova N.V., Darahan H.N., Zheleznyak O.V., Zhyhyl V.H., Malakhova Yu.V., Zemyanska H.I., Servitnyk A.S. (Donetsk, Mariupol Donetsk region)

Clinical and Epidemiological Description of Cholera Outbreaks in the Donetsk Region in 2011 Year

18

Pechinka A.M. (Kyiv)

New Features Seasonal Prophylaxis of Common Cold and Influenza-Like Symptom

23

Korovayeva I.V., Popova N.H., Kyrychenko I.I., Popova L.O., Zvyaholska I.M., Panchenko L.O. (Kharkiv, Poltava)

Mycoplasma Hominis in Association with Herpes Simplex Virus: the Role in Development of Acute and Chronic Infectious Inflammatory Diseases of Larynx

28

Andreychyn M.A., Ryabokon Yu.Yu. (Ternopil, Zaporizhzhia)

Role of Endothelial Dysfunction in the Current Chronic HCV-Infection and its Correction by Preparation L-arginine

31

Volyansky A.Yu. (Kharkiv)

Cytokine Reaction of Organism in Postvaccinal Period

39

Herasymenko T.V. (Odesa)

The Influence of HIV and Tuberculosis Infection on the Demographic Processes in Odesa Region

46

Postnov O.V., Herasymenko T.V., Pozdnyakov S.V., Servetsky S.K., Pozhoha Yu.V. (Odesa)

Features of the HIV-infection Morbidity in Different Ages Groups in Odesa Region

52

ЗМІСТ

Ковальова Г.О. (Харків)

Життєздатність мікобактерій туберкульозу у фіксованих і фарбованих за загально-прийнятими методами мазках мокротиння

60

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Копча В.С., Андрейчин М.А., Ребенок Ж.О., Давидович О.В., Давидович Н.Я., Легеца К.М., Шпікула Н.Г. (Тернопіль; Мінськ, Білорусь; Київ)

Сучасні антибіотики та принципи раціональної антибіотикотерапії (частина II)

64

Чемич М.Д., Піддубна А.І. (Суми)

Поліморфізм генів цитокінів і ВІЛ-інфекція

75

Андрейчин С.М., Голомша Т.О. (Тернопіль)

Сучасні уявлення про метаболічну ендогенну інтоксикацію

84

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Супотницький М.В. (Москва, Росія)

Чому ми не здолаємо ВІЛ/СНІД-пандемію (частина I)

88

Волянська Л.А., Дмитраш Л.М. (Тернопіль)

Вакцинація – реакції та ускладнення. Запрошення до дискусії

97

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Панасюк О.В. (Київ)

Інформація про дисертації, захищені у 2011 р. за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби і 14.02.02 – епідеміологія

102

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Славний ювілей професора Михайлової Ази Михайлівни

105

Славний ювілей дійсного члена НАМН України, професора Жанни Іванівни Возіанової

107

До ювілею знаного інфекціоніста, професора Антоніни Олексіївни Руденко

109

До 75-річчя видатного епідеміолога, професора Анатолія Леонтійовича Гураля

110

CONTENTS

Kovalyova H.O. (Kharkiv)

Survival of Tuberculosis Bacilli in Heat-Fixed and Stained Sputum Smears for Generally Accepted Methods

REVIEWS AND LECTURES

Kopcha V.S., Andreychyn M.A., Rebenok Zh.O., Davydovych O.V., Davydovych N.Ya., Leheza K.M., Shpikula N.H. (Ternopil; Minsk, Belarussia; Kyiv)

Modern Antibiotics and Principles of Rational Treatment by Antibiotics (Part II)

Chemych M.D., Pidubna A.I. (Sumy)

Cytokines Gene Polymorphism and HIV Infection

Andreychyn S.M., Holomsha T.O. (Ternopil)

Modern Presentations about Metabolic Endogenous Intoxication

DISCUSSION AND RELEABLE

Supotnytsky M.V. (Moscow, Russia)

Why We Can Not Fight HIV/AIDS Pandemic (Part I)

Volyanska L.A., Dmytrash L.M. (Ternopil)

Vaccination – Reactions and Complications. Invitation for Discussion

BRIEF REPORTS

Panasjuk O.V. (Kyiv)

Information About Dissertations, Reserved in 2011 by Speciality 14.01.13 – Infectious Diseases and 14.02.02 – Epidemiology

JUBILEES AND EVENTS

Glorious Anniversary of Professor Mykhaylova Aza Mykhaylivna

Glorious Anniversary of actual member NAMS Ukraine, Professor Zhanna Ivanivna Vozianova

To the Anniversary of Famous Infectious Diseases, Doctor Antonina Olexiyivna Rudenko

To the 75th Anniversary of Eminent Epidemiologist, Professor Anatoliy Leontiyovych Hural

© Андрейчин М.А., 2012
УДК 616.9-082(477)

М.А. Андрейчин

МЕДИЧНА ДОПОМОГА ІНФЕКЦІЙНИМ ХВОРИМ В УКРАЇНІ: ПРОБЛЕМИ І ШЛЯХИ ЇХ РОЗВ'ЯЗАННЯ*

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського



Наведено докази епідемічного неблагополуччя щодо інфекційних хвороб. Відзначено недостатню матеріальну базу інфекційних стаціонарів. Висвітлено внесок Асоціації інфекціоністів України в поліпшення медичної допомоги інфекційним хворим. Обговорено шляхи подальшої оптимізації цієї допомоги.

Ключові слова: Асоціація інфекціоністів України, інфекційна захворюваність, медична допомога.

Інфекціоністи схильні досить песимістично оцінювати перспективу боротьби з інфекційними хворобами в найближче десятиліття як у світі в цілому, так і в Україні зокрема. Мимоволі пригадуються слова Луї Пастера, сказані великим вченим наприкінці життя: «Панове, за мікробами останнє слово».

Судить самі, VII пандемія холери, що триває півстоліття, черговий раз зачепила Україну. Вже понад 30 років продовжується пандемія ВІЛ-інфекції. Ще складніша і масштабніша хронічна пандемія вірусних гепатитів. Пандемія грипу 2009 р. показала низьку керованість цією інфекцією. Зберігається високий рівень захворюваності

на кишкові інфекції і виникають часті їх епідемічні спалахи. Широко розповсюджені різні паразитози, істотно підвищився рівень захворюваності на тканинні гельмінтози, зокрема ехінококоз, дирофіліаріоз і токсокароз. У зв'язку з глобалізацією інфекцій все частіше реєструються екзотичні та нові інфекційні хвороби, що досі не були відомі. Повертаються старі, давно забуті інфекції. Створюється загроза формування природних осередків малярії та лейшманіозу, а можливо вони вже існують в Україні. З кожним роком збільшується відсоток населення, насамперед дітей, які не пройшли планове щеплення від низки інфекцій. А отже, створюються передумови для епідемічного поширення кору, краснухи та інших так званих керованих інфекцій, що вже має місце.

При цьому, в Україні діє лише 12 обласних інфекційних лікарень і 4 обласні дитячі інфекційні лікарні. Решта областей і АР Крим не мають інфекційних стаціонарів обласного підпорядкування, що створює труднощі у наданні допомоги III рівня жителям районів.

Укомплектованість кадрами лікарів-інфекціоністів – як дорослих, так і дитячих – не перевищує 75 % (у деяких регіонах дитячих інфекціоністів 44 %, а дорослих – 62 %).

У розв'язання тяжкої епідемічної ситуації, що склалась в Україні, свій внесок робить і могла би ще більше зробити Асоціація інфекціоністів України, яку я представляю. Це громадське професійне об'єднання було створено в 1997 році. За 14 років існування Асоціація провела 4 з'їзди інфекціоністів України, 23 всеукраїнські науково-практичні конференції, 12 пленумів і низку інших заходів.

Кожного разу приймалися важливі рішення, які доводились до відома Міністерства охорони здоров'я. Ми також опублікували 5 звернень до пер-

* – за матеріалами доповідей на спільному засіданні Колегії МОЗ України та Президії НАМНУ (14.06.2011 р., м. Київ) та Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі АІУ (20.05.2011 р., м. Суми).

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ших осіб держави. Однак лише частина наших пропозицій була почута і врахована.

На наше тверде переконання, назріла нагальна потреба скласти «Загальнонаціональну програму, чи хоча б концепцію, боротьби з інфекційними хворобами» і внести істотні зміни й доповнення до Закону України «Про боротьбу з інфекційними хворобами», привівши його у відповідність до вимог сучасної медицини та світового досвіду. Доцільно створити Національний центр боротьби з інфекційними хворобами чи центр контролю за інфекційною та паразитарною захворюваністю, наділивши його серйозними автономними повноваженнями.

На порозі реформа охорони здоров'я, яка, зокрема, розширить права і обов'язки лікарів загальної практики – сімейної медицини. У зв'язку з цим необхідно поліпшити їх підготовку з інфекційних хвороб, підвищити відповідальність за своєчасну діагностику і реєстрацію інфекційних захворювань. У новому наказі МОЗ про інфекційну службу потрібно передбачити регламентацію діяльності сімейного лікаря щодо надання допомоги інфекційним хворим.

Роками нас турбує неповна реєстрація поширених інфекційних і паразитарних хвороб, що занижує реальні показники захворюваності й відносно окремих інфекцій створює ілюзію епідеміологічного благополуччя. Яскравим прикладом може служити офіційна статистика захворюваності на гепатит С. Не один рік Асоціація просила налагодити реєстрацію гепатиту С, однак його офіційний облік почався лише з 2003 року, і тільки гострої форми, а з 2010 року – також хронічної, частота якої переважає в декілька разів. Вибіркові дослідження у Києві та інших містах показали, що до 26 % хронічних хворих в деяких неінфекційних стаціонарах є носіями вірусів гепатиту В або С. Сьогодні гемоконтактні вірусні гепатити, насамперед гепатит С, стали дуже серйозною і масштабною проблемою, яка далека від вирішення. Безжовтяничні та субклінічні форми вірусних гепатитів, за малим винятком, не виявляються, а тому відповідні протиепідемічні заходи не проводяться.

Разом з тим, Державна програма не створюється, а створити треба, та ще й фінансувати хоча б соціально мало захищених пацієнтів, якщо ми хочемо загальмувати епідемічний процес і зменшити число уражених, кількість хворих на цироз та первинний рак печінки як наслідок вірусних гепатитів. Державної підтримки потребують

також регіональні програми «Антигепатит». У створених гепатологічних центрах провідна роль повинна належати інфекціоністам, оскільки 3/4 пацієнтів цих центрів хворі на вірусний гепатит.

Потребує зміцнення матеріальна база інфекційних стаціонарів, що, до речі, було передбачено Постановою Кабінету Міністрів № 1906 від 23 грудня 2003 року «Про будівництво інфекційних лікарень (відділень) у великих містах на період 2004-2010 рр.». Лише в деяких містах постали інфекційні лікарні, що відповідають сучасним вимогам (Івано-Франківськ, Ужгород...). У більшості міст матеріальна база інфекційних стаціонарів залишається незадовільною, показник боксованості низький, наявні бокси не гарантують безпеку ні пацієнтам, ні медичному персоналу. На випадок високо контагіозних геморагічних гарячок та інших вкрай небезпечних інфекцій герметичних боксів з регульованим тиском немає, захисні костюми і респіратори дуже застарілі, працювати в них тяжко.

Назріла необхідність створити комісію за участю провідних інфекціоністів для перегляду і пришвидшення затвердження нових нормативно-правових документів, що регламентують роботу з надання допомоги інфекційним хворим. Необхідно створити робочу групу з підготовки нових протоколів діагностики і лікування інфекційних хворих і фінансувати цю складну та відповідальну роботу. Виконувати її тільки на громадському рівні не бажано, адже фахівці перевантажені основною роботою.

В умовах існуючої загрози епідемічних ускладнень не можна скорочувати кількість інфекційних ліжок. Такі часті спроби на місцях (до честі МОЗ – воно проти) можна пояснити незнанням деякими керівниками специфіки інфекційної служби або спробою виправдати економічну доцільність скорочення ліжкового фонду інфекційних стаціонарів, прирівнявши роботу інфекційного ліжка до не інфекційного. Як можна вимагати, щоб ліжко працювало 340 днів на рік, коли боксів не вистачає, палати великі та ще й протиепідемічний режим вимагає затрат часу?

Хотілось би попросити головних лікарів спочатку налагодити сучасну роздільну ізоляцію хворих на різні нозології, яка б гарантувала запобігання внутрішньолікарняному зараженню, і створити належні санітарно-гігієнічні умови для перебування пацієнта. Теперішнього інфекційного хворого вже не влаштовує відсутність в палаті умивальника з гарячою і холодною водою чи

спільний туалет на все відділення, а саме такий спадок маємо ще від радянських часів.

Окрему серйозну проблему становлять внутрішньолікарняні інфекції. Правда, за рік реєструється лише від 3 до 6 тисяч випадків. Це мізер, який не відображає реальної картини. Сучасна наука стверджує, що інфікування охоплює 5-15 % пацієнтів, залежно від профілю лікувального закладу. У США щорічні втрати сягають 5 млрд доларів. Тому маємо нагальну потребу поліпшити діагностику внутрішньолікарняних інфекцій і запозичити світовий досвід для боротьби з цією проблемою.

У цьому році відбудуться міжнародні змагання з футболу Євро-2012. В Україну приїде багато іноземців, що збільшить загрозу завезення інфекцій. На місцях треба створити достатній запас ліків і тест-систем для діагностики. Мізерних коштів, що виділяють на обслуговування інфекційних хворих, може не вистарчати. Тому треба заздалегідь вимагати, щоб у 2012 році було передбачене додаткове фінансування з держбюджету. А ще потрібні разові закупки медикаментів для лікування хворих на завізну малярію, лейшманіоз та деякі інші екзотичні інфекції.

Пленум інфекціоністів, що відбувся 2011 р. в Сумах, запропонував Міністерству об'єднати обласні центри профілактики та боротьби зі СНІДом з обласними інфекційними лікарнями (відділеннями) в єдині потужні центри (на прикладі позитивного досвіду Івано-Франківської області). На жаль, в багатьох обласних містах злагодженої співпраці цих закладів немає, а матеріальні ресурси розпорошені й використовуються не завжди раціонально. Інфекціоністи розуміють, що опоненти такого заходу назвуть контраргументи, але ж галузь потребує реформи, кращої координації та об'єднання зусиль.

Не один рік пропонується запровадити серологічні паспорти для населення. Аргументів для цього більше ніж достатньо, але пропозиція зависла в повітрі.

Серйозність проблеми інфекційних хвороб спонукає просити Національну академію медичних наук більше уваги приділяти інфекційним проблемам, морально і матеріально заохочувати наукові дослідження в цій ділянці медицини. Напри-

клад, оголосити конкурс для отримання грантів на виконання фундаментальних робіт у пріоритетних напрямках інфектології.

Необхідно стимулювати співпрацю кафедр інфекційних хвороб з академічними науково-дослідними інститутами, і ця робота новим керівництвом Академії вже розпочата. Певний досвід є, наприклад багаторічна співпраця Асоціації інфекціоністів України з Інститутом епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, виконання окремих досліджень, спільне проведення науково-практичних конференцій, створення «Національної концепції боротьби з вірусними гепатитами». Але, як кажуть, резервів ще багато.

Протягом останніх 30 років я скрупульозно збирав інформацію про відкриття вченими різних країн нових збудників інфекційних хвороб. Список вже складає 54 раніше не відомих патогенів. Але серед їх відкривачів українських вчених, на жаль, немає. Роль і місце недавно відкритих збудників у патології людини в Україні вивчається вибірково і вкрай недостатньо. Спалах кишкової інфекції в Німеччині свідчить, що за теперішньою прискороною еволюцією мікробного світу і глобалізацією епідемічного процесу треба уважно стежити й адекватно реагувати.

Правління Асоціації інфекціоністів України сподівається, що її міркування і пропозиції будуть максимально враховані на державному рівні і місцевою владою, насамперед управліннями охорони здоров'я.

MEDICAL AID FOR INFECTIOUS PATIENTS IN UKRAINE: PROBLEMS AND IT'S WAYS OF SOLVING

M.A. Andreychyn

SUMMARY. In this article adduced a epidemiological distress of infectious diseases. Noted the lack of material resources of infectious hospitals. Association of infectious disease of Ukraine made a contribution of improving health care to infectious patients. Discussed ways to further optimize of this relief.

Key words: association of infectious disease of Ukraine, infectious disease, medical aid.

Отримано 2.02.2012 р.

**В.І. Шуляк, О.А. Присяжнюк, І.М. Кириченко, І.В. Ломака, А.І. Мирна,
В.В. Фетисова, М.В. Рижкова, Л.І. Левченко**

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА МЕНІНГІТ

Запорізький національний технічний університет

Обстежено 52 хворих на менінгіт й 30 практично здорових донорів крові, що склали контрольну групу. Хворі були поділені на групи. Першу групу склали 15 хворих, у яких до базисного лікування був включений мелатонін. Другу групу склали 16 хворих, у яких поряд з базисною терапією застосовувався α -токоферол ацетат. 21 хворому третьої групи була призначена тільки базисна терапія. У хворих на менінгіт на тлі прийому мелатоніну відзначено зниження рівня пошкоджуючих факторів інфекційного процесу за рахунок активації ферментативного компоненту антиоксидантної системи, імуномодулювального впливу на клітинну ланку імунітету, стимуляції функціонального стану фагоцитів, що супроводжувалося скороченням тривалості гарячкового періоду й строків санації спинномозкової рідини.

Ключові слова: менінгіт, мелатонін, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, імунна система

Замість уявлення про людину як про набір органів, зв'язаних нервовою й гуморальною регуляцією, теорія функціональних систем П.К. Анохіна розглядає організм людини як злагоджену інтеграцію безлічі взаємодіючих функціональних систем різного рівня організації, кожна з яких, вибірково поєднуючи різні органи й тканини, забезпечує досягнення корисних для організму пристосувальних результатів, що обумовлюють в остаточному підсумку стійкість різних показників внутрішнього середовища й адаптацію до середовища перебування [1]. Поєднувані у функціональні системи елементи не просто взаємодіють, а сприяють досягненню системою її корисного пристосувального результату. Їхня тісна взаємодія проявляється насамперед у кореляційних відносинах [2]. Взаємодія функціональних систем в організмі здійснюється на основі принципів саморегуляції, ієрархічного домінування, мультипараметричної й послідовної взаємодії, системо-

генезу й системного квантування процесів життєдіяльності [2].

Менінгіти є найбільш частими клінічними формами нейроінфекційних захворювань і характеризуються багатокомпонентністю патогенетичних ланок захворювання, тяжким перебігом, значним числом ускладнень і залишкових явищ, високими показниками летальності при деяких нозологічних формах [3].

Одним з перспективних напрямків у терапії багатьох захворювань є використання антиоксидантних препаратів. Потужним біоантиоксидантом, що проникає крізь гематоенцефалічний й інші бар'єри, є мелатонін. Він контролює циркадний ритм біологічних процесів, інтегрує функції нервової, ендокринної й імунної систем. У зв'язку із цим, вивчення впливу мелатоніну на показники систем ушкодження й систем, що забезпечують адаптацію організму до нейроінфекції, а також оцінка ефективності застосування мелатоніну в комплексі лікувальних і реабілітаційних заходів у хворих на менінгіт представляються нам актуальними.

Мета дослідження – вивчити вплив мелатоніну на показники систем ушкодження і адаптації й провести аналіз ефективності застосування мелатоніну й вітамінів антиоксидантної дії в порівнянні з базисною терапією у хворих на менінгіт.

Пацієнти і методи

Обстежено 52 хворих на менінгіт і 30 практично здорових донорів крові, що склали контрольну групу. Хворі були поділені на групи. Істотних розходжень за віком, статтю, формою й ступенем тяжкості захворювання не відзначалося. Першу групу склали 15 хворих, у яких до базисного лікування був включений мелатонін у дозі 6 мг/добу усередину; другу групу – 16 хворих, у яких поряд з базисною терапією застосовувався α -токоферол ацетат у дозі 300 мг/добу в/м; 21 хворому третьої групи була призначена тільки базисна терапія, що включала антибактерійні засоби, глюкокорти-

коїди, антикоагулянти, неспецифічні протизапальні препарати, нейропротектори, дезінтоксикаційні методи. Оцінка систем ушкодження – ендотоксикозу й продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) здійснювалася за рівнем молекул середньої маси (МСМ) [4]; гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) і дієнових кон'югатів (ДК) [5, 6], малонового диальдегіду в плазмі й еритроцитах (МДА_{пл} і МДА_{ер}) [7], шифових лугів (ШЛ) [8]; показники систем адаптації – антиоксидантної (АОС), імунної й неспецифічної захисної систем оцінювалися за рівнем каталази [9], пероксидази [10], церулоплазміну (ЦП) [11], тіолових груп (ТГкр) [12], вітамінів А, Е (в еритроцитах і плазмі) [13-15] і вітаміну С [16], числом лейкоцитів, лімфоцитів і клітин зі специфічними маркерами (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺), концентрацією імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG), титру антитіл до ДНК (α-ДНК) [17], рівнем активності фагоцитозу – фагоцитарним індексом (ФІ), фагоцитарним числом (ФЧ), НСТ-тестом [18, 19], вмістом комплементу і здатністю лімфоцитів виробляти лімфокіни в реакції міграції лейкоцитів (РМЛ) [20]. Статистична обробка проведена непараметричними методами з визначенням медіани (М), 25 % й 75 % персентилів (LQ;UQ) за допомогою пакета програм Statistica 6,0. Вірогідність розходжень показників дослі-

джуваних груп оцінювалася за допомогою U-тесту Mann–Whitney.

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих на менінгіт, яким у комплексі лікувальних заходів застосовували мелатонін, зареєстровані скорочення строків нормалізації температури тіла на 56,67 %, нормалізації складу СМР, зникнення менінгеальних ознак – на 52,63 %, порівняно із пацієнтами, що одержували базисне лікування. Ускладнення характеризувалися розвитком порушень слуху, парезом лицевого нерва, порушеннями координації, розладами сечовипускання по центральному типу. Ускладнень у 1-й групі хворих не відзначено, що було на 6,3 і 19,0 % менше, ніж у 2-й та 3-й групах (1 і 4 ускладнення відповідно).

Вміст МДА_{пл} і МДА_{ер} у процесі лікування знижувався у пацієнтів 1-ї групи відповідно на 30,59 і 13,77 %, і до виписки хворих зі стаціонару ці показники були на рівні або трохи нижче показників осіб контрольної групи. Дані про динаміку показників ендотоксикозу у хворих на менінгоенцефаліт залежно від виду терапії представлено у табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка показників ендотоксикозу МДА_{пл}, МДА_{ер}, ШЛ_{пл} у хворих на менінгіт залежно від виду терапії

Показник	S	Контроль, n=30	1-а доба			21-25-а доба		
			1-а група, n=25	2-а група, n=16	3-я група, n=21	1-а група, n=25	2-а група, n=16	3-я група, n=21
МДА _{пл} , ммоль/л	M	7,7	8,5 ^{2,3}	6,4	6,8	5,9 ^{1,2}	10,2 ¹	8,5
	LQ	1,7	0,4	0,4	1,7	2,5	0,8	2,5
	UQ	0,9	2,1	1,2	0,8	2,5	0,8	0,8
МДА _{ер} , ммоль/л	M	71,7	102,4 ^{1,3}	93,4 ¹	79,3 ¹	88,3	97,2 ¹	92,2 ¹
	LQ	10,2	0	6,2	2,5	8,9	5,1	10,2
	UQ	5,1	5,1	8,9	2,5	8,9	5,1	7,6
ШЛ _{пл} , ум. од.	M	6,0	5,5	7,5	6,0	2,0 ¹	2,7 ¹	13,0 ¹
	LQ	3,0	2,5	3,5	4,0	0	0	0
	UQ	2,0	3,0	1,5	7,0	0	0	0

Примітки (тут і далі): ¹ – достовірні відмінності від значень групи контролю (p<0,05); ² – від значень 2-ї групи, ³ – від значень 3-ї групи.

У пацієнтів 2-ї і 3-ї груп рівень МДА_{пл} на 20,00 і 37,25 % і МДА_{ер} – на 3,91 та 13,99 % до 21-25-ї доби перебування в стаціонарі залишався підвищеним порівняно з показниками норми (p<0,05). Вміст ШЛ_{пл} до моменту виписки у хворих 1-ї і 2-ї груп знижувався на 63,64-64,00 %, що було нижче показників осіб контрольної групи на 55,0-66,67 %, а у пацієнтів 3-ї групи – збільшився на 53,85 %

порівняно з початковим рівнем, залишаючись вище норми на 53,85 %.

У хворих 1-ї групи знижений вміст каталази на 67,67 % і пероксидази на 35,15 % підвищувався порівняно з початковою концентрацією до 21-25-ї доби, що було вище показників норми на 58,27 і 12,16 %. Дані про динаміку показників антиоксидантної системи залежно від виду терапії представлені у табл. 2.

Динаміка показників антиоксидантної системи у хворих на менінгіт залежно від виду терапії

Показник	S	Контроль, n=30	1-а доба			21-25-а доба		
			1-а група, n=25	2-а група, n=16	3-я група, n=21	1-а група, n=25	2-а група, n=16	3-я група, n=21
Каталаза, мкат/л	M	21,1	17,2	19,4	35,8	53,2	24,6	18,2
	LQ	9,1	11,2	7,3	21,1	42,5	24,6	8,3
	UQ	8,2	7,9	9,8	14,3	0,8	24,6	15,3
Перокси- даза, ммоль/с/л	M	365,7	274,2 ²	453,9 ¹	394,9	422,8 ³	325,5	199,2 ¹
	LQ	91,4	59,9	59,6	74,9	194,2	62,9	76,8
	UQ	51,5	68,3	43,2	62,1	51,4	62,9	132,2
Церуло- плазмін, г/л×10 ⁻²	M	13,4	16,8	17,6 ¹	14,1	14,7	15,4 ¹	14,6
	LQ	1,3	3,4	4,2	1,0	0,9	2,0	0
	UQ	1,3	26,9	26,1	5,3	0,9	2,0	0
ТГ _{кр} , ммоль/л	M	13,5	12,1	14,8	12,5	12,8	14,6	11,4 ¹
	LQ	1,2	1,2	1,6	1,5	2,0	1,4	0,3
	UQ	2,3	2,0	2,7	1,9	0,8	1,4	0,4
Віт. А _{ер} , ммоль/л	M	2,4	2,1	1,8	0,7 ¹	1,5 ²	2,5	1,5 ¹
	LQ	0,8	0,4	0,3	0,5	0,7	0,1	0,4
	UQ	0	0,2	1,4	1,1	0,7	0,1	0
Віт. Е _{ер} , ммоль/л	M	3,1	3,0	0,8 ¹	1,5 ¹	2,5 ²	1,2 ¹	2,3
	LQ	1,0	1,5	0,2	0,6	0,5	0,2	0,5
	UQ	0,5	2,1	1,5	0,5	1,5	0,2	0,5

У пацієнтів же 3-ї групи на 21-25-у добу рівень цих ферментів знижувався порівняно з початковим станом на 49,16 і 56,11 % та був нижче показників здорових людей на 46,37 %. У хворих 1-ї групи в процесі лікування до 21-25-ї доби відзначено зменшення концентрації вітаміну Е в еритроцитах на 16,67 %. Вміст цього вітаміну у пацієнтів 2-ї і 3-ї груп у динаміці захворювання підвищувався. Вміст лейкоцитів, підвищений на початку захворювання, знижувався, а число лімфоцитів збільшувалося до 21-25-ї доби захворювання у всіх пацієнтів. Дані про динаміку показників клітинної ланки імунної системи у хворих на менінгіт залежно від виду терапії представлені у табл. 3.

У процесі лікування в осіб 1-ї групи відносний рівень CD3⁺ на 24,29 % і абсолютний їх рівень на 18,18 % знижувався, а у хворих 2-ї і 3-ї групи – підвищувався на 6,35 і 15,33 % та 26,67 і 33,33 % відповідно. Відносний і абсолютний вміст CD4⁺, CD8⁺ у всіх пацієнтів до 21-25-ї доби перебування в стаціонарі збільшувався. Відносна кількість CD19⁺ у хворих 1-ї групи на 5,08 % і 2-ї групи на 1,85 % знижувалася до моменту виписки пацієнтів зі стаціонару. В осіб 3-ї групи відносний вміст CD19⁺ на 25,42 % і абсолютний – на 50,00 % до 21-25-ї доби захворювання підвищувався, залишаючись відповідно на 20,34 і 50,00 % вище значень показників здорових людей. Відносний і абсолютний рівень CD25⁺ у хворих 1-ї групи знижу-

вався відповідно на 9,09 і 25,00 %. У пацієнтів 2-ї групи ці показники збільшувалися в процесі лікування на 3,85 і 33,33 %. В осіб 3-ї групи відносний вміст CD25⁺ до 21-25-ї доби перебування у стаціонарі зменшувався на 2,50 %, а абсолютне значення цього показника – збільшувалося на 40,00 %, перевищуючи параметри норми на 20,00 %.

У хворих 1-ї і 3-ї групи вміст IgA до кінця захворювання на менінгіт знизився на 23,08 і 26,32 % відповідно, IgG – не змінився, а IgM – підвищився на 35,00 і 46,15 %, перевищуючи значення осіб контрольної групи (p<0,05). У пацієнтів 2-ї групи концентрація IgG, IgA і IgM у динаміці захворювання збільшувалася на 23,42; 20,00 і 47,83 % відповідно. Дані про динаміку показників гуморальної ланки імунної системи у хворих на менінгіт залежно від виду терапії представлені у табл. 4. У всіх хворих ФІ знижувався до 21-25-ї доби перебування у стаціонарі, залишаючись підвищеним порівняно зі значеннями здорових людей, але найбільше – у пацієнтів 1-ї групи (на 22,00 %, порівняно з початковими параметрами). До моменту виписки хворих з лікарні у всіх трьох групах зберігався підвищений рівень ФЧ порівняно з параметром визначеної норми. Перетравлювальна здатність фагоцитів, пов'язана з утворенням активних форм кисню (НСТ-т), у пацієнтів 1-ї групи підвищувалася на 18,06 %

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

порівняно з початковим значенням, а в осіб 2-ї і 3-ї груп цей показник знижувався на 4,55 і 21,43 % відповідно, залишаючись вище параметра здорових людей.

Таблиця 3

Динаміка показників клітинної ланки імунної системи у хворих на менінгіт залежно від виду терапії

Показник	S	Контроль, n=30	1-а доба			21-25-а доба		
			1-а група, n=25	2-а група, n=16	3-я група, n=21	1-а група, n=25	2-а група, n=16	3-я група, n=21
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	M	5,2	10,0 ²	12,4 ¹	10,1 ¹	6,1	4,4	6,2
	LQ	0,5	3,6	1,2	3,6	2,4	0	0,7
	UQ	1,2	1,6	4,9	2,1	1,4	0	0,4
Лімфоцити, %	M	37,5	16,5 ¹	9,01	20,0 ¹	35,0	39,5	44,0
	LQ	6,5	5,5	2,0	14,0	12,0	3,5	18,5
	UQ	4,5	9,5	4,0	5,0	22,0	3,5	5,0
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	M	1,9	1,6	1,3 ¹	1,5 ¹	1,7	1,7	2,6
	LQ	0,2	0,8	0,3	0,9	0,4	0,1	0,9
	UQ	0,4	0,7	0,7	0,7	1,7	0,1	0,1
CD3 ⁺ , %	M	70,0	70,0	58,0 ¹	59,0 ¹	53,0 ¹	68,5	63,0 ¹
	LQ	10,0	16,0	4,0	5,0	3,0	0,5	7,0
	UQ	4,0	5,0	4,0	11,0	16,0	0,5	6,0
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	M	1,3	1,1	0,8 ¹	1,1	0,9	1,2	1,5
	LQ	0,2	0,6	0,2	0,5	0	0,1	0,6
	UQ	0,3	0,2	0,3	0,4	0,8	0,1	0,2
CD19 ⁺ , %	M	23,5	29,5 ¹	27,0 ¹	22,0	28,0 ¹	26,5	29,5 ¹
	LQ	3,5	2,5	2,0	2,0	1,0	4,5	2,5
	UQ	4,5	8,5	3,0	8,0	0	4,5	4,0
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	M	0,5	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,8
	LQ	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,3
	UQ	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5	0,1	0,1
CD25 ⁺ , %	M	41,0	44,0 ²	37,5 ¹	40,0	40,0	39,0 ¹	39,0
	LQ	2,0	4,0	3,5	4,0	1,0	0	5,5
	UQ	1,0	5,0	2,5	2,0	1,0	0	5,5
CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	M	0,7	0,8 ²	0,4 ¹	0,6	0,6	0,6	1,0
	LQ	0,1	0,4	0,2	0,3	0,1	0,1	0,4
	UQ	0,2	0,4	0,3	0,1	0,7	0,1	0,1

Таблиця 4

Динаміка показників гуморальної ланки імунної системи у хворих на менінгіт залежно від виду терапії

Показник	S	Контроль, n=30	1-а доба			21-25-а доба		
			1-а група, n=25	2-а група, n=16	3-я група, n=21	1-а група, n=25	2-а група, n=16	3-я група, n=21
IgG, г/л	M	10,3	8,9	8,5	11,3	8,5	11,1	11,3
	LQ	1,1	0,3	2,8	2,1	0,7	0,1	1,4
	UQ	1,0	1,7	2,9	0	2,8	0,1	0,1
IgA, г/л	M	1,7	1,3 ¹	1,6	1,9	1,0 ¹	2,0	1,4 ¹
	LQ	0,3	0,3	0,1	0,3	0,1	1,0	0
	UQ	0,4	0,2	0,6	1,5	0,9	1,0	0,1
IgM, г/л	M	2,1	1,4	1,2	1,3	2,6 ¹	2,3 ¹	2,0
	LQ	0,7	0,3	0,2	0,1	0,5	0,3	0
	UQ	0,3	1,1	0,1	1,3	0,1	0,3	0,1

Рівень комплементу у пацієнтів 1-ї і 3-ї групи менінгіт на 21,74 і 16,67 % відповідно, а в осіб 2-ї знижувався до моменту видужання хворих на групи – не змінювався, залишаючись нижче по-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

казника норми. У процесі лікування активність РМЛ знижувалася у пацієнтів всіх трьох груп, але у 1-й групі цей показник залишався підвищеним до завершеності лікування на 5,00 %, а у хворих 2-ї і 3-ї групи до цього моменту він був нижче значень контролю на 24,21 і 27,37 %. Дані про динаміку показників НЕСЗ у хворих на менінгіт залежно від виду терапії представлені у табл. 5. При ви-

вченні зв'язків між рівнем факторів ендокриної інтоксикації й компонентами АОС у хворих на менінгіт встановлено, що в початковий період захворювання виникав зворотний зв'язок рівня первинних продуктів ПОЛ й антиоксидантних вітамінів, що свідчило про гноблення першої лінії антиоксидантного захисту (МДА й церулоплазмін ($r=0,27$), віт. А ($r=0,36$), віт. Е ($r=0,28$)).

Таблиця 5

Динаміка показників НЕСЗ у хворих на менінгіт залежно від виду терапії

Показник	S	Контроль, n=30	1-а доба			21-25-а доба		
			1-а група, n=25	2-а група, n=16	3-я група, n=21	1-а група, n=25	2-а група, n=16	3-я група, n=21
ФІ, %	M	57,0	80,0 ¹	76,5	69,0 ¹	62,0	64,5 ¹	61,0
	LQ	5,0	13,0	17,5	15,0	5,0	2,5	0
	UQ	5,0	5,0	3,5	10,0	16,0	2,5	12,0
ФЧ, ум. од.	M	5,5	7,0	6,5	7,0	7,0 ¹	7,0 ¹	7,0 ¹
	LQ	0,5	0	1,5	2,0	1,0	1,0	1,0
	UQ	0,5	1,0	0,5	1,0	0	1,0	1,0
НСТ-т, %	M	24,0	29,5	33,0	35,0 ¹	36,0 ¹	31,5 ¹	27,5
	LQ	4,0	2,5	10,0	17,0	7,0	0,5	0,2
	UQ	5,0	7,5	5,0	2,0	1,0	0,5	0
Комплемент, 10 ⁻³	M	8,4	9,2	7,9	7,2 ¹	8,0	7,9	6,0 ¹
	LQ	1,0	2,7	0,5	0,4	1,0	1,1	1,0
	UQ	1,7	1,7	2,5	0,2	1,0	1,1	2,5
РМЛ, %	M	95,0	105,0	105,5	75,0	100,0	72,0 ¹	69,0 ¹
	LQ	33,0	15,5	33,0	10,0	16,5	10,0	11,0
	UQ	5,0	25,0	6,5	38,0	15,5	12,0	8,5

МСМ пригнічували компоненти АОС – спочатку першу (вітаміни А, Е), а потім – другу лінію захисту (церулоплазмін) (МСМ 2-го типу й тіолові групи ($r=0,27$), МСМ 2-го типу й віт. А ($r=0,48$) і МСМ 2-го типу й церулоплазмін ($r=-0,28$)).

Ці процеси знаменували виникнення субкомпенсованого стану адаптаційних механізмів. У хворих з несприятливим результатом захворювання відбувалося характерне для деадаптації роз'єднання процесів ПОЛ й АОС – зникали зв'язки між вмістом компонентів АОС і вмістом МСМ, первинних і кінцевих продуктів ПОЛ. Під впливом мелатоніну, на відміну від інших методів лікування, з'являлася пряма кореляція між вмістом первинних (ДК), вторинних (МДА) і кінцевих (ШЛ) продуктів ПОЛ й вмістом антиоксидантних вітамінів і пероксидази: ДК і віт. А ($r=0,79$); МДА й віт. А ($r=0,54$), МДА й віт. Е ($r=0,73$), МДА й віт. С ($r=0,79$). Це відображало механізм протидії першої лінії антиоксидантного захисту, що свідчило про компенсований стан механізму адаптації.

Зіставляючи рівень факторів ушкодження з показниками неспецифічної ефекторної системи захисту (НЕСЗ) і імунної системи було встановле-

но, що в початковий період захворювання вміст первинних продуктів ПОЛ перебував в прямій залежності з показниками клітинної ланки імунітету ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$), виробленням антитіл до ДНК, і зворотній – з показниками фагоцитозу (НСТ-т) і гуморальної ланки імунітету (IgA). Вміст МСМ перебував у прямій залежності з вмістом IgM (МСМ 2-го типу) й $CD19^+$ ($r=0,48$), МДА й IgM ($r=0,35$), ДК і титр а-ДНК ($r=0,74$), МСМ 1-го типу й IgM ($r=0,38$), МСМ 2-го типу й IgM ($r=0,45$), МСМ 1-го типу й РМЛ ($r=-0,60$). У хворих з несприятливим результатом захворювання спостерігалася зникнення зв'язків компонентів імунної системи із продуктами ПОЛ і поява прямої залежності високого ступеня між вмістом МСМ 1-го й 2-го типу й показниками клітинного імунітету ($CD4^+$, $CD19^+$, $CD25^+$) (МСМ 1-го й 2-го типу й абсолютний вміст лімфоцитів ($r=0,90$, $r=0,97$), $CD4^+$ ($r=0,97$, $r=0,92$), $CD19^+$ ($r=0,90$, $r=0,97$) і $CD25^+$ ($r=0,90$, $r=0,97$)). Виявлені зміни свідчать про те, що субкомпенсована адаптація організму до інфекції характеризується наявністю вторинного імунodefіциту по клітинному типу, на що організм відповідає залученням в імунорегуляцію первинних продуктів ПОЛ,

які стимулюють компоненти клітинної ланки імунної системи. Вплив МСМ і продуктів ПОЛ на фагоцитоз слабшає. Відзначається також стимуляція утворення антитіл до ДНК, що може приводити до розвитку автоімунної патології. Важливе значення на цьому етапі має утворення продуктів ПОЛ в СМР, які реалізують центральні механізми регуляції імунної відповіді. Деадаптація організму з наступним несприятливим результатом характеризується виникненням комбінованого імунодефіциту клітинно-гуморального типу. Тлом для цих процесів є роз'єднання й вимикання процесів ПОЛ з регуляції НЕСЗ й імунної системи. На цьому етапі зберігається тільки стимуляція Т-хелперів (CD4⁺), В-лімфоцитів (CD19⁺) і активованих лімфоцитів (CD25⁺) молекулами середньої маси 1-го й 2-го типу.

У процесі лікування мелатоніном вміст вторинних і кінцевих продуктів ПОЛ корелював у зворотному порядку з показниками фагоцитозу (ФІ, ФЧ, ІЗФ) і показниками клітинного імунітету (CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺). Концентрація МСМ, навпаки, виявляла прямий зв'язок з показниками фагоцитозу, здатністю лімфоцитів до вироблення інтерлейкінів (РМЛ) і показниками гуморальної ланки імунної системи (МДА й CD4⁺ (r=0,52) і CD25⁺ (r=0,70); ШЛ – CD4⁺ (r=-0,57), CD8⁺ (r=-0,60), CD16⁺ (r=-0,59), CD3⁺ (r=-0,60); МДА й ФІ (r=-0,68), ФЧ (r=-0,70) і ІЗФ (r=-0,71), МСМ 1-го типу й ФІ (r=0,78) і НСТ-т (r=0,65), МСМ 2-го типу й ФІ (r=0,78), із РМЛ (r=0,75). Виявлені зміни свідчать про те, що в стані компенсованої адаптації гноблення системи фагоцитозу й клітинної ланки імунної системи при менінгіті відбувається за принципом зворотного зв'язку під впливом збільшення кількості вторинних і кінцевих продуктів ПОЛ у плазмі крові.

Висновки

1. Застосування мелатоніну в комплексі лікувальних заходів у хворих на менінгіт позитивно впливає на показники видужання: скорочує тривалість гарячкового періоду й строки санації спинномозкової рідини.

2. У хворих на менінгіт на тлі прийому мелатоніну відзначається зниження рівня факторів інфекційного процесу за рахунок активації ферментативного компонента антиоксидантної системи, імуномодулювального впливу на клітинну ланку імунітету і стимуляції функціонального стану фагоцитів.

3. Мелатонін сприяє адаптації хворих до нейроінфекції, поліпшуючи взаємодію функціональних систем організму.

4. Вибір антиоксидантів для статускорекції й реабілітації хворих на менінгіт необхідно здійснювати залежно від стану систем адаптації.

Література

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. – М.: Медицина, 1974. – 446 с.
2. Судаков К.В. Теория функциональных систем / К.В. Судаков. – М., 1996. – 89 с.
3. Лобзин Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. – СПб.: Фолиант, 2001. – 128 с.
4. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабор. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140.
5. Гаврилов В.Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // Лабор. дело. – 1988. – № 2. – С. 60-64.
6. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов / М.С. Гончаренко, А.Н.Латинова // Лабор. дело. – 1985. – № 1. – С. 60-61.
7. Суплютов С.Н. Определение интенсивности перекисного окисления липидов в эритроцитах / С.Н. Суплютов, Е.Н. Баркова // Лабор. дело. – 1986. – № 8. – С. 459-462.
8. Активация ПОЛ при эмоционально-болевым стрессе / [Ф.З. Меерсон, В.Е. Каган, Л.Л. Прилипо и др.] // Бюлл. эксперимент. биол. мед. – 1979. – № 10. – С. 404-406.
9. Способ определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабор. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.
10. Попов Н.К. Способ определения пероксидазной активности крови / Н.К. Попов, Л.Г. Нейковска // Гигиена и санитария. – 1971. – № 10. – С. 89-91.
11. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1976. – 311 с.
12. Фоломеев В.Ф. Фотоколориметрический ультраметод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови / В.Ф. Фоломеев // Лабор. дело. – 1981. – № 1. – С. 33-35.
13. Блажевич Н.В. Витамин Е / Н.В. Блажевич // Теоретические и клинические аспекты науки о питании: Сб. науч. трудов ин-та питания АМН СССР. – М.: Медицина, 1987. – Т. 8. – С. 51-59.
14. Конь И.Я. Витамин А / И.Я. Конь, В.А. Исаева, Л.Н. Смирнова // Теоретические и клинические аспекты науки о питании: Сб. науч. трудов ин-та питания АМН СССР. – М.: Медицина, 1987. – Т. 8. – С. 42-51.
15. Черняускене Р.Ч. Одновременное флюориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене. – М.: ПИК ВИНТИ ЦИОНТ, 1982. – № 5. – 14 с.
16. Витамин С / Т.И. Ларина, И.Е. Митин, Н.В. Блажевич, Н.Г. Богданов // Теоретические и клинические аспекты науки о питании: Сб. науч. трудов ин-та питания АМН СССР. – М.: Медицина, 1987. – Т. 8. – С. 78-87.
17. Новиков Д.К. Оценка иммунного статуса / Д.К. Новиков, В.И. Новикова. – М., 1996. – 286 с.
18. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

19. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской Армии и Военно-морского флота / Под ред. Е.В. Гембицкого. – Минобороны СССР: Центральное военно-медицинское управление, 1987. – 47 с.

20. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.

INFLUENCE OF MELATONIN ON A STATE OF FUNCTIONAL SYSTEMS AT THE PATIENTS WITH MENINGITIS

V.I. Shulyak, O.A. Prysyzhnyuk, I.M. Kyrychenko, I.V. Lomaka, A.I. Myrna, V.V. Fetysova, M.V. Ryzhkova, L.I. Levchenko

SUMMARY. 52 patients with meningitis and meningoencephalitis and practically able-bodied 30 donors of the blood who have made control bunch are surveyed. Patients have been divided into bunches. The first bunch was made by 15 patients at whom in addition to basic treatment has been

included melatonin. The second bunch was made by 16 patients at whom alongside with basic therapy was applied α -tocopherol acetate. At 21 patients of the third bunch basic therapy has been appointed only. At patients with a meningitis and a meningocephalitis on a background of reception melatonin downstroke of a level of disturbing factors of infection process is scored due to an activation of an enzymatic builder antioxidant systems, immunomodulatory actions on a cellular part of the immunodefence boosting influences on the functional state of phagocytes that was accompanied by cutting of duration of the feverish period and terms of a sanitation of a cerebrospinal fluid.

Key words: meningitis, melatonin, peroxide oxidation of lipids, antioxidant system, immune system.

Отримано 29.11.2011 р.

© Колектив авторів, 2012

УДК 616.98:579.842+616.98:579.842.14:577.112/122:579.253.2:577.115:616-074

Т.М. Одінець, І.З. Карімов, Д.К. Шмойлов, О.А. Одінець, Н.Г. Лось-Яценко, А.О. Дегтярєва, І.В. Янакова, А.Г. Ельстер

ОКИСЛЮВАЛЬНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ І ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ ГКІ САЛЬМОНЕЛЬОЗНОЇ ТА РОТАВІРУСНО-САЛЬМОНЕЛЬОЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Наведені результати дослідження показників вільно-радикального окислення у 54 хворих на сальмонельоз і ГКІ ротавірусно-сальмонельозної етіології. Показано підвищення концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів і рівня окисної модифікації білків у крові хворих залежно від етіології, ступеня тяжкості і періоду захворювання. Виявлено пряму кореляцію між вмістом карбонільних груп, концентрацією малонового діальдегіду та тривалістю інтоксикаційного синдрому у хворих на гостру ротавірусно-сальмонельозну інфекцію.

Ключові слова: окислювальна модифікація білків, перекисне окислення ліпідів, ГКІ сальмонельозної та ротавірусно-сальмонельозної етіології.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ), як і раніше, становлять одну з найбільш актуальних проблем в охороні здоров'я багатьох держав, у тому числі України і Криму [1]. Останніми роками у структурі ГКІ спостерігається значне підвищення кількості гастроентеритів вірусно-бактерійної етіології, 60-70 % яких спричинені ротавірусами (РВ). Актуальність вивчення ротавірусно-бактерійних інфекцій обумовлена складністю, пов'язаною з ранньою діагностикою, ризиком розвитку ускладнень і тяжкістю захворювання [2].

При усьому різноманітті етіологічної структури ГКІ одним з найбільш постійних клінічних проявів, які впливають на маніфестацію і результат захворю-

вання, є синдром інтоксикації [3]. За загальновизнаним уявленням, інтоксикація розглядається як патологічний стан, що виникає внаслідок дії на організм токсичних речовин ендогенного та/або екзогенного походження [4]. Розрізняють специфічну інтоксикацію, викликану мікробами та їх токсинами, і неспецифічну ендогенну інтоксикацію (EI), обумовлену накопиченням проміжних і кінцевих продуктів метаболізму (ендотоксинів), що здійснюють токсичний вплив на органи і системи [5].

В ролі ендотоксинів можуть виступати продукти обміну у високих концентраціях; активовані ферменти, здатні ушкоджувати тканини; медіатори запалення; середньомолекулярні речовини різної природи; агресивні компоненти комплексу; бактерійні екзо- і ендотоксини; продукти перекисного окислення [6].

Відомо, що активні форми кисню (АФК) беруть участь у багатьох внутрішньоклітинних фізіологічних реакціях, проте в умовах декомпенсації реактивно-приспосовних біомолекулярних механізмів патологічний ефект АФК полягає в активації радикальних реакцій з наступним накопиченням проміжних і кінцевих продуктів окислення, що мають токсичну дію [7].

Ініційовані збудниками ГКІ запальні й деструктивні процеси в організмі приводять до порушення продукції клітинами пероксидрадикалів. Високі концентрації АФК викликають модифікацію реакційно-здатних амінокислотних залишків білків з їх одночасною інактивацією, що веде до порушення їх ферментативної функції і безповоротної деструкції клітинних мембран [8]. Утворення і накопичення в крові і тканинах різних спиртів, альдегідів, гідрокарбонів, що є продуктами перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), порушує синтез білків, проникність судинної стінки і характер запальних реакцій [9, 10].

Метою роботи було дослідження динаміки і взаємозв'язку процесів окислювальної модифікації білків (ОМБ) і ПОЛ у хворих на ГКІ залежно від етіології, ступеня тяжкості й періоду захворювання та їх вплив на тривалість інтоксикаційного синдрому.

Пацієнти і методи

Для досягнення поставленої мети на базі інфекційного стаціонару міської клінічної лікарні № 7 м. Сімферополя обстежено 28 хворих на сальмонельоз (С), які склали 1-шу групу дослідження, і 26 хворих на мікст-інфекцію (РВ+С) – 2-га група. Підбір хворих здійснювався випадково-вибірковим методом. Групу порівняння склали 50 осіб-донорів.

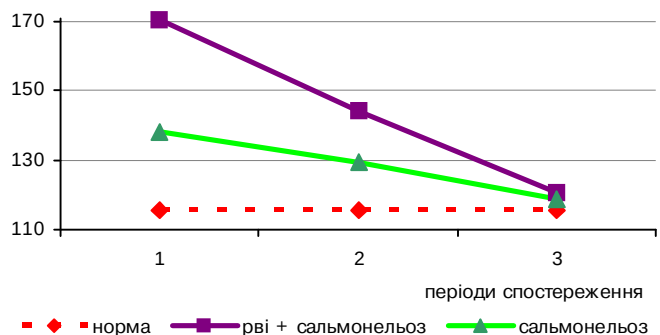
Етіологію захворювання підтверджували бактеріологічними і імунохроматографічними методами, тяжкість перебігу оцінювали за вираженістю інфекційно-токсичного і діарейного синдромів, керуючись загальноприйнятими критеріями. Збір крові у хворих здійснювали в гострому періоді захворювання – у 1-шу добу госпіталізації, у розпал хвороби – на 3-ю добу і в період ранньої реконвалесценції (6-а доба). Лікування хворих було комплексним на основі загальноприйнятих стандартних принципів [11, 12].

Інтенсивність ОМБ сироватки крові визначали спектрофотометрично за концентрацією карбонільних груп на підставі реакції взаємодії окислених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітро-фенілгідазином (2,4-ДНФГ) [13]. Визначення в сироватці крові малонового діальдегіду (МДА) – кінцевого продукту ПОЛ – проводили за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично [14].

Для математичної обробки отриманих результатів використовували методи описової статистики, Т-критерій Стюдента для парних порівнянь, кореляційний аналіз за Спірменом.

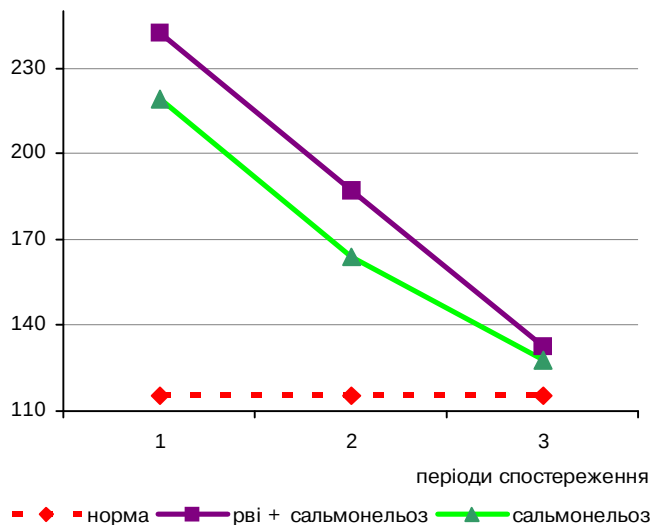
Результати досліджень та їх обговорення

Результати дослідження показали, що вміст карбонільних груп похідних амінокислот білків у сироватці крові в гострому періоді у хворих на ГКІ легкого ступеня тяжкості (мал. 1) збільшився в обох групах на 20-48 %, найбільш виражене підвищення відзначається при діареях РВ+С етіології – на 48 % ($p < 0,05$). Рівень ОМБ крові хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості (мал. 2) в гострому періоді підвищується в 2,1 разу при гастроентеритах змішаної (РВ+С) етіології ($p < 0,01$) і в 1,9 разу – при сальмонельозі ($p < 0,01$). Примітно, що у хворих РВ+С інфекцією середнього ступеня тяжкості в період реконвалесценції рівень ОМБ у крові залишається вищим, ніж у хворих на сальмонельоз (на 15 і 11% відповідно).



Мал. 1. Рівень ОМБ крові хворих на ГКІ легкого ступеня тяжкості (нмоль/мл).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Рівень ОМБ крові хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості (нмоль/мл).

При дослідженні показника ПОЛ у хворих на ГКІ сальмонельозної та ротавірусно-сальмонельозної етіології виявлено такі зміни (табл. 1).

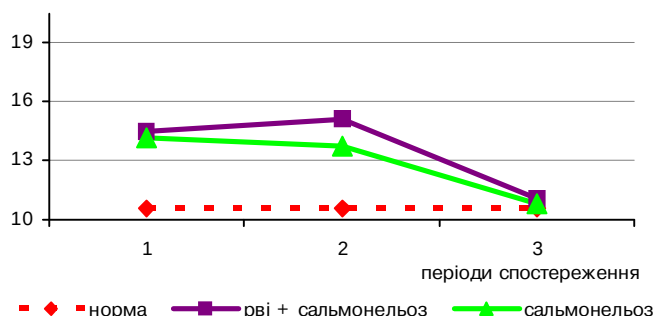
Концентрація МДА у крові хворих ГКІ легкого ступеня тяжкості (мал. 3) в гострому періоді захворювання в обох групах була практично однаковою і перевищувала рівень контролю в 1,4 разу ($p < 0,05$), але в динаміці не збільшувалася у хворих на РВ+С інфекцію ($p < 0,01$). У період ранньої реконвалесценції в усіх групах дослідження показники МДА у крові знижувалися до нормальних величин. При порівнянні змісту МДА крові хворих середнього ступеня тяжкості (мал. 4) в гострому періоді відзначається значне його підвищення при ГКІ ротавірусно-сальмонельозної етіології – в 1,9 разу ($p < 0,01$) і у меншій мірі при сальмонельозі – в 1,6 разу ($p < 0,01$). В період ранньої реконвалесценції рівень МДА у крові знижувався, але залишився на 10 % вище за норму в усіх групах.

Таблиця 1

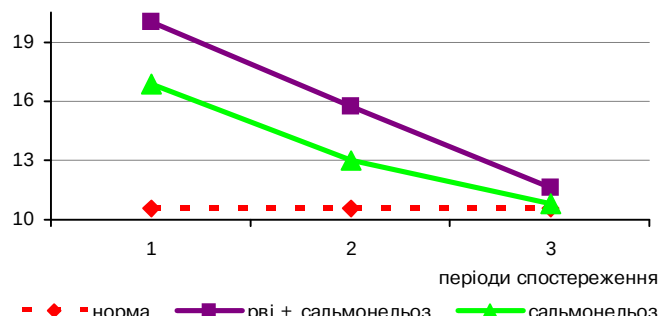
Показники ОМБ та МДА у сироватці крові хворих на ГКІ

Етіологія ГКІ	Період хвороби	ОМБ (нмоль/мл)		МДА (мкмоль/мл)	
		Ступінь тяжкості			
		легкий	середній	легкий	середній
Контроль (n=50)		115,36±9,85		10,54±1,06	
Ротавірусно-сальмонельозна інфекція (n=26)	I	170,23±14,52*	241,21±14,98**	14,31±1,34**	19,72±1,31**
	II	145,13±11,21	187,81±13,01	15,08±1,04	16,02±1,24
	III	121,44±10,51	131,87±11,93	11,64±1,05	11,98±1,13
Сальмонельоз (n=28)	I	144,04±12,52*	220,43±16,82**	14,12±1,57*	17,12±1,35**
	II	129,22±10,73	164,05±12.45	13,91±1,23	13,05±1,18
	III	116,06±10,97	119,55±11,02	10,62±1,12	10,84±0,98

Примітки: I – при госпіталізації, II – 3-я доба госпіталізації, III – 6-а доба госпіталізації; * – вірогідність розбіжностей між хворими і контролем на рівні $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$



Мал. 3. Рівень МДА крові хворих на ГКІ легкого ступеня тяжкості (мкмоль/мл).



Мал. 4. Рівень МДА крові хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості (мкмоль/мл).

Отримані дані дозволили виявити кореляційний взаємозв'язок між рівнем ОМБ і МДА в крові хворих на ротавірусно-сальмонельозну інфекцію

у гострий період захворювання залежно від тяжкості перебігу. Встановлено, що при легкому ступені тяжкості РВІ+С кореляція між ОМБ і МДА мала

середній коефіцієнт ($r=0,57$) і була високою при середньому ступені тяжкості хвороби ($r=0,81$).

Аналіз клінічних досліджень свідчить, що тривалість інтоксикації у хворих на ГКІ сальмонельозної та РВ+С етіології легкого ступеня тяжкості була майже однаковою – $(2,10 \pm 0,85)$ діб, але при середньому ступені тяжкості РВ-мікст інфекції в 1,2 разу довшою, ніж при сальмонельозі $(4,60 \pm 0,62; 3,80 \pm 0,74)$ відповідно).

При порівнянні концентрації продуктів перекисного окислення у крові хворих на гостру РВ-сальмонельозну інфекцію з легким перебігом було визначено середній ступінь взаємозв'язку вмісту карбонільних груп і МДА з тривалістю інтоксикаційного синдрому, і значно вищий коефіцієнт кореляції відзначався при ГКІ РВ-мікст етіології середнього ступеня тяжкості ($R=0,48; R=0,76$ відповідно).

Висновки

1. У хворих на ГКІ показники окислювального стресу значно змінюються залежно від етіології, ступеня тяжкості і періоду захворювання.

2. При РВ+С інфекції підвищення рівня ОМБ крові в гострий період значніше, ніж при сальмонельозі (при легкому ступені тяжкості – на 48 і 20 % відповідно, при середньому ступені тяжкості – в 2,1 і 1,9 разу відповідно).

3. Рівень МДА у крові хворих на ГКІ в гострий період збільшується залежно від ступеня тяжкості захворювання, причому значніше – при РВ+С інфекції середнього ступеня тяжкості (в 1,9 разу).

4. Найбільший коефіцієнт кореляційного зв'язку між вмістом карбонільних груп і МДА відзначається у гострому періоді ГКІ РВ+С етіології середнього ступеня тяжкості.

5. Виявлено позитивну кореляцію між рівнем ПОЛ і ОМБ та тривалістю інтоксикаційного синдрому при ГКІ РВ+С інфекції.

6. Динаміка показників вільно-радикального окислення може служити об'єктивним критерієм тяжкості ендотоксикозу, перебігу і прогнозу при ГКІ вірусно-бактерійної етіології.

Література

1. Андрейчин М.А. Досягнення в терапії бактеріальних діарей і шляхи її оптимізації / М.А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 1. – С. 5-11.
2. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у взрослых / [О.И. Сагалова, А.Т. Подколзин, Н.Ю. Абрамичева и др.] // Терапевт. архив. – 2006. – № 11. – С. 17-23.
3. Малов В.А. Медико-биологические аспекты проблемы интоксикации в инфекционной патологии / В.А. Малов, С.Г. Пак // Терапевт. архив. – 1992. – № 11. – С. 7-11.

4. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3-14.

5. Интоксикационный синдром у больных с пищевыми токсикоинфекциями / [Л.Е. Бродов, Н.Д. Ющук, К.И. Чекалина и др.] // Терапевт. архив. – 1989. – Т. 61, № 1. – С. 140-143.

6. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / [Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов, И.Н. Пасечник и др.] // Вестн. интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 4-7.

7. Бурмистров С.О. Перекисное окисление липидов, белков и активность антиоксидантной системы сыворотки крови новорожденных и взрослых / С.О. Бурмистров, Е.В. Дубинина, А.В. Арутюнян // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 6. – С. 36-40.

8. Chevon M. Human studies related to protein oxidation: protein carbonyl content as a marker of damage / M. Chevon, E. Berenshtein, E.R. Stadtman // Free Radic. Res. – 2000. – Vol. 33. – P. 99-108.

9. Пасечник И.Н. Механизмы повреждающего действия активированных форм кислорода на биологические структуры у больных в критических состояниях / И.Н. Пасечник // Вестн. интенсивной терапии. – 2001. – № 4. – С. 3-9.

10. Stadtman E.R. Metal-catalyzed oxidation of proteins / E.R. Stadtman, C.N. Oliver // J. Biol. Chemistry. – 1991. – Vol. 266, N 4. – P. 2005-2008.

11. Андрейчин М.А. Бактериальные диареи / М.А. Андрейчин, О.Л. Ивахив. – К.: Здоров'я, 1998. – 412 с.

12. Подходы к лечению фульминантных форм вирусных гепатитов / [Ж.И. Возианова, А.М. Печенка, А.В. Шкурба и др.] // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – К., 2001. – С. 252-256.

13. Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain / [C.N. Oliver, P.E. Starke-Reed, E.R. Stadtman et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol. 87. – P. 5144-5147.

14. Тимирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободно-радикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Тимирбулатов, Е.И. Селезнев // Лабор. дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.

OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AND PEROXIDE OXIDATION OF LIPIDS IN ACUTE INTESTINAL INFECTION OF SALMONELLOSIS AND ROTAVIRUS-SALMONELLOSIS ETIOLOGY

T.M. Odinets, I.Z. Karimov, D.K. Shmoylov, O.A. Odinets, N.H. Los-Yatsenko, A.O. Dehtyaryova, I.V. Yanakova, A.H. Elster

SUMMARY. In the article are presented results of investigation of indexes of free-radical oxidation in

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

54 patients with salmonellosis and acute intestinal infection of rotavirus-salmonellosis etiology in the dynamic of the disease. It was shown rising of levels of peroxide oxigenation of lipids and oxidative modification of proteins in blood depending on etiology, severity and period of disease. Was revealed direct correlation between content of carbonyl groups, concentration of malonic dialdehyde and duration of

intoxication syndrome in patients with acute rotavirus-salmonellosis infection.

Key words: oxidative modification of proteins, peroxide oxigenation of lipids, acute intestinal infection of salmonellosis and rotavirus-salmonellosis etiology.

Отримано 5.12.2011 р.

© Колектив авторів, 2012
УДК 616.932-036.22(477.62-21)

**О.М. Домашенко, Т.А. Біломеря, Н.В. Мартинова, Г.М. Дараган,
О.В. Железняк, В.Г. Жигиль, Ю.В. Малахова, Г.І. Землянська, А.С. Сервітник**

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СПАЛАХУ ХОЛЕРИ В ДОНЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ У 2011 РОЦІ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Донецька обласна санітарно-епідеміологічна станція, Маріупольський міський відділ охорони здоров'я,
Маріупольська міська лікарня № 4

У 2011 р. у Донецькій області зареєстровано 33 випадки захворювання на холеру (32 дорослих і 1 дитина) та 24 вібріоносії (21 дорослий і 3 дитини), які були спричинені токсигенним штамом холерного вібріону Ель-Тор серовару O1. Вірогідним чинником передачі захворювання була морська і річкова вода, а також риба, яка була виловлена в акваторії міста. Клінічний перебіг холери у 53,1 % пацієнтів був типовим. Середня тривалість діареї склала 6,6 доби. Спалах холери характеризувався превалюванням тяжких форм хвороби. Дегідратацію I ступеня виявлено у 12,5 %, II – у 18,7 %, III – у 56,3 %, IV – у 12,5 % пацієнтів. На тлі регідратаційної терапії гіперкаліємію спостерігали у 9,4 %, судинну гіпергідратацію – у 9,4 %, клітинну гіпергідратацію – у 3,1 %. Летальних випадків не було.

Ключові слова: холера, спалах у 2011 р.

Холера до теперішнього часу залишається актуальною проблемою сучасності і загрожує здоров'ю населення багатьох країн і континентів. З 2000 р. захворюваність на холеру постійно збільшується, досягши кульмінації у 2010 р.: у світі зареєстровано 317 534 випадки, що на 130 %

більше порівняно з 2000 р. У 2010 р. відмічено 7 543 смерті від холери, летальність склала 2,38 %. У 2010 р. ВООЗ повідомила про випадки захворювання холерою в 48 країнах на всіх континентах. Найбільшу кількість хворих зареєстровано на Гаїті і в Домініканській Республіці, 15 африканських країнах, у Карибському басейні, у 14 країнах Азії. У 2010 р. в США було завезено 15, в Канаду – 1, в Австралію – 3 випадки холери. В Європі виявлено 15 завізних випадків холери: 4 у Німеччині, 3 в Росії та 8 у Великобританії. У травні 2011 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я визнала повторну появу холери як значну глобальну проблему суспільної охорони здоров'я і прийняла резолюцію ВООЗ 64.15, що закликає до реалізації комплексного і глобального підходу до контролю за холерою [1-2].

Холерні вібріони представлені двома біоварами: *V. cholerae biovar cholerae* (класична) та *V. cholerae biovar eltor*, а також сероваром *V. cholerae O139 Bengal*. Спалахи хвороби спричиняють дві серогрупи *V. cholerae* – O1 і O139. Більшість спалахів хвороби викликає *V. cholerae* O1, у той час як O139, який був уперше ідентифікований у Бангладеш у

1992 р., трапляється тільки на території Південно-Східної Азії. Разом з тим, у 2000 р. виділено штам *V. cholerae* O139, який ніс асоційовані з вірулентністю гени, що здатні до епідемічного поширення [3]. Вчені Індії показали, що у довкіллі холерні вібріони можуть утворювати гени вірулентності, що призводять до виникнення нових токсигенних штамів у сприятливій для холерних вібріонів водній екосистемі. Звідси – можливий екосистемний пусковий механізм розвитку епідемій і спалахів при холері [4]. Важливе значення має вивчення генетичної організації генів серотипу O139, виділених у країнах СНД від хворих людей і з об'єктів зовнішнього середовища. Визначено 2 фаги, які беруть участь в ампліфікації гена токсинування холерного вібріону. Таким чином, у природі відбувається процес утворення нового високопатогенного клону збудника холери O139 серогрупи, що має причетність до виникнення нової восьмої пандемії холери [5].

Донецька область належить до території 1 типу за ризиком виникнення холери. Результати 40-річного епідеміологічного та екологічного моніторингу холери в Україні показали, що в м. Маріуполі тривалий час спостерігається виділення холерного вібріону з води Азовського моря, а серед мешканців реєструвалися випадки холери, вібріонієносства і локальних спалахів (1994, 1999 рр.). Таким чином, у місті сформувався єдиний в Україні ендемічний осередок холери [6]. Виділення холерного вібріону O1 серогрупи з вод моря і річок відбувається щорічно незалежно від реєстрації випадків захворювання на холеру і вібріонієносства серед людей. За період з 2001 до 2010 р. з довкілля було виділено 166 вірулентних культур холерного вібріону O1 серогрупи біовару Ель-Тор. Причинами цього є залпові скиди неочищених каналізаційних стоків, постійні скиди без очищення промислових стоків, відсутність очисних споруд зливових стоків, недостатнє забезпечення населення якісною питною водою, високе навантаження на пляжі [7]. Разом з тим, вченими ДУ «Українська протичумна станція МОЗ України» зроблено припущення, що епідемічно небезпечний штам холерного вібріону O1 біовару Ель-Тор був завезений у м. Маріуполь туристами, які прибули з неблагополучних стосовно холери країн у першій декаді травня 2011 р. Завіз збудника холери міг відбутися особами, які не зверталися за медичною допомогою, займалися самолікуванням або були безсимптомними носіями токсигенного штам

холерного вібріону, який з виділеннями потрапив у господарчо-побутові стоки [8].

Пацієнти і методи

За період з 29.05.2011 р. по 29.08.2011 р. у Донецькій області зареєстровано 33 випадки захворювання на холеру (32 дорослих та 1 дитина) та 24 вібріонієносії (21 дорослий та 3 дитини), які були спричинені токсигенним штамом холерного вібріону Ель-Тор серовару O1, що схильний до епідемічного розповсюдження. Серед дорослих 29 проживали в м. Маріуполі, 1 пацієнтка – у Волноваському районі Донецької області, 2 були мешканцями Росії, які прибули на відпочинок на Азовське узбережжя. Вібріонієносії були зареєстровані в м. Маріуполі, Макіївці та Волноваському районі. Захворювання і вібріонієносство у Волноваському районі і м. Макіївці епідеміологічно були пов'язані з м. Маріуполем. За період існування осередку ураженість холерою населення міста склала 11,0 на 100 тис. Захворювання зареєстровані в усіх 4 районах м. Маріуполя.

Результати досліджень та їх обговорення

На підставі епідеміологічного аналізу, результатів лабораторних досліджень при спалаху холери в 2011 р. зроблено висновок, що вірогідним фактором передачі збудника в м. Маріуполі є морська і річкова вода, а також риба, яка була виловлена в акваторії міста. Визначені можливі місця попадання збудника в річку Кальміус і Азовське море із зливовими стоками, в які потрапляють господарсько-фекальні несанкціоновані скиди. Сприяла забрудненню можлива фільтрація вмісту вигрібних ям, що розміщені у неканалізованій частині міста поблизу із зазначеними водоймищами, в умовах високого стояння ґрунтових вод, яке посилюється під час дощів і призводить до зараження риби. При цьому неможливо не пригадати слова видатного мікробіолога та епідеміолога М.Ф. Гамалії, який на прикладі спалаху холери в Одесі в 1909 р. писав, що «холера є вищим санітарним інспектором, бо вказує на будь-яке санітарне упущення у водогоні або каналізації». За результатами епідеміологічного аналізу можливими факторами передачі збудника серед 32 хворих і 22 носіїв у м. Маріуполі було визначено: морську воду – в 7 випадках (13,0 %), річкову воду – в 6 (11,1 %), рибу – у 26 (48,1 %), технічну воду на промислових підприємствах – у 2 (3,7 %), струмок на одній з вулиць – у 2 осіб (3,7 %), контактано-побутовий шлях – у 6 випадках (11,1 %), не встановлено факторів – у 5 захворюєлих (9,3 %). З об'єктів довкілля виділено 35 куль-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тур холерного вібріону, з яких 31 був повністю ідентичним тим, що спричинили захворювання у людей.

Холеру діагностовано у дорослих хворих віком 25-90 років: чоловіків було 20 (62,5 %), жінок – 12 (37,5 %). Віковий склад пацієнтів: 25-29 років – 4 (12,5 %), 31-40 років – 3 (9,4 %), 41-50 років – 6 (18,7 %), 51-60 років – 7 (21,9 %), 61-70 років – 10 (31,3 %) хворих, понад 70 років (у тому числі 90-річна особа) – 2 (6,2 %) пацієнти. Таким чином, хворі статечного віку склали 59,4 %. Серед захворюлих 32,0 % працювали на підприємствах міста, пенсіонерів було 20,8 %, осіб без певного місця проживання – 9,3 %, осіб, які зловживали алкоголем – 43,6 %. У перший день хвороби за медичною допомогою звернулися 9 осіб (28,1 %), на 2-3-й день – 13 (40,6 %), пізніше – 10 пацієнтів (31,3 %). Слід зазначити, що 3 хворих ушпиталено на 7-8-й дні недуги. 13 осіб намагалися лікуватися самостійно. З метою зупинки діареї і блювоти хворі приймали левоміцетин, сорбенти, вітамін С, внутрішньовенно інфузію розчинів глюкози і реосорбілакт, в одному випадку – рицинову олію. У холерний госпіталь після звернення за медичною допомогою було спрямовано лише 8 хворих, у провізорне відділення – 24. Бригадами ШМД холеру діагностовано лише в 2 випадках. Незважаючи на несприятливу епідемічну ситуацію в місті та необхідність надання невідкладної регідраційної терапії на етапі транспортування, хворим встановлювали діагнози «гострий гастроентероколіт», «харчова токсикоінфекція», а лікування обмежувалося внутрішньовенним введенням ізотонічних розчинів, мезатону, дексаметазону, 40 % розчину глюкози. У провізорному відділенні чергові лікарі (терапевти та інші фахівці) несвоєчасно встановлювали діагноз холери, не в повному обсязі здійснювали інфузійну терапію, часом застосовуючи ізотонічні розчини глюкози, хлористого натрію, що сприяло розвитку тяжких форм недуги і виникненню таких серйозних ускладнень, як дегідратаційний шок і гостра ниркова недостатність.

Клінічний перебіг холери у більшості випадків був типовим і характеризувався водянистою діареєю, блювотою, відсутністю болів у животі, нормальною температурою тіла, синдромом зневоднення. Випорожнення з частотою 4-6 разів на добу були у 2 (6,25 %), 10-15 разів – у 26 (81,25 %), 20-25 разів – у 4 (12,5 %) пацієнтів, серед яких один хворий характеризувався частотою випорожнень як «незліченну кількість разів» на добу. Середня три-

валість діареї складала 6,6 доби (від 5 до 10 днів) і корелювала з терміном ушпиталення, а також наявністю супутніх захворювань органів травлення (хронічний панкреатит, холецистит, гастродуоденіт, ентероколіт). Блювота турбувала 18 хворих (56,3 %), при цьому тільки у 2 пацієнтів вона з'явилася одночасно з проносом, в інших випадках – на 2-3-ю добу на тлі вираженої діареї та зневоднення, була значною і повторною. Разом з тим, у частини хворих (46,9 %) спостерігалися нетипові симптоми: у 10 (31,3 %) – біль у животі (в 1 особи переймоподібний, у 7 локалізувався в епігастральній ділянці, у 2 – по всьому животу). У 5 пацієнтів (15,6 %) встановлено підвищення температури тіла до 37,2-37,7 °С. У 15 (46,9 %) пацієнтів блювота супроводжувалася значною нудотою. При оцінці тяжкості захворювання враховували не тільки ступінь дегідратації, а й вік хворих, особливості супутніх захворювань, ускладнення. Між ступенем зневоднення і тяжкістю холери не в усіх випадках була абсолютна кореляція. Так, у 4 хворих з тяжким ступенем холери не було судом і значних ознак зневоднення, а у 2 хворих і середньотяжким перебігом хвороби відзначені значні судоми у м'язах ніг. Легкий перебіг холери встановлено в 1 (3,1 %), середньої тяжкості – у 9 (28,1 %), тяжкий – у 22 (68,8 %) хворих. Таким чином, цей спалах холери характеризувався переважанням тяжких форм недуги. Ступінь зневоднення визначали з урахуванням загальноновизнаних критеріїв. Дегідратацію I ступеня встановлено у 4 (12,5 %), II – у 6 (18,7 %), III – у 18 (56,3 %), IV – у 4 (12,5 %) пацієнтів. Таким чином, значну дегідратацію (III і IV ступінь) відзначено у 68,8 % хворих.

Серед супутніх захворювань переважали ішемічна хвороба серця та гіпертонічна хвороба. Хронічний гепатит (алкогольний) виявлено у 3 (9,4 %) осіб, позагоспітальна пневмонія – у 2 (6,25 %), туберкульоз легень – в 1 (3,1 %), цукровий діабет – у 2 (6,25 %), хронічний холецистит – в 1 (3,1 %), хронічний панкреатит – у 3 (9,4 %), виразкова хвороба дванадцятипалої кишки – у 2, аденома передміхурової залози – у 2 (6,25 %), фурункул стегна – в 1 (3,1 %), опік стопи – в 1 (3,1 %), ХОЗЛ – у 3 (9,4 %), бронхіальна астма – в 1 (3,1 %), хронічний пієлонефрит – у 2 (6,25 %), епілепсія – в 1 (3,1 %), ВІЛ-інфекція III клінічної стадії – в 1 (3,1 %), псоріаз – в 1 (3,1 %), хронічний лімфолейкоз – в 1 (3,1 %). При обстеженні хворих серед зазначених супутніх захворювань вперше було діагностовано туберкульоз легень, хронічний лімфолейкоз, позагоспітальну пневмо-

нію. У 4 пацієнтів розвинулася алкогольна енцефалопатія з деліріозним синдромом, з них в 1 – з втратою свідомості та клінікою набряку мозку на тлі діареї і вираженої преренальної ниркової недостатності (рівень креатиніну досягав 1164,6 мкмоль/л).

Аналіз крові характеризувався лейкоцитозом у 43,5 % (вміст лейкоцитів до 19,7 Г/л, середній показник – 9,2 Г/л). Середній показник паличко-ядерних елементів – 20,8 %. Гемоглобін був підвищеним у 65,6 % (середній показник – 138,8 г/л). Еритроцитоз відзначений у 21,9 % осіб. Підвищена ШОЕ спостерігалася у 45,8 % пацієнтів. Цей показник коливався від 19 до 60 мм/год (середній рівень – 18,8 мм/год). Гематокрит не корелював зі ступенем зневоднення (середній показник – 0,46). У 52 % хворих виявлялися зміни в сечовому осаді: альбумінурія, лейкоцитурія, еритроцитурія.

Преренальна гостра ниркова недостатність розвинулася у 12 хворих на холеру (48,0 %). Рівень сечовини у крові був підвищеним від 9,0 до 28,8 ммоль/л у 32,0 % пацієнтів (середній показник – 17,9 ммоль/л). Показник креатиніну коливався від 132,7 до 1164,6 мкмоль/л (середній показник – 527,7 мкмоль/л). У всіх пацієнтів цієї групи спостерігалася дегідратація III-IV ступеня. Тривалість ниркової недостатності в середньому складала 6,8 днів.

Лікування хворих здійснювалося за рахунок місцевого бюджету. Вирішальним фактором у терапії був своєчасний початок регідратації, зокрема введення розчину «Трисоль». Для розрахунку обсягу рідини, що вводилася внутрішньовенно з метою первинної регідратації протягом 1,5-2 год, використовували формулу:

$$V = P \times \% \times 10,$$

де P – маса хворого, % – ступінь дегідратації. В окремих випадках первинна регідратація затягувалась до 3 год. При припиненні блювоти, зменшенні об'єму випорожнень, відновленні діурезу не менше 1 мл/кг на годину, стабілізації показників гемодинаміки, поліпшенні тургору шкіри зі струминного введення рідини переходили на крапельне вливання розчину «Трисоль» (зі швидкістю 5-10 мл/хв) та вживання розчину «Регідрон».

Відповідно до отриманої чутливості збудника до антибіотиків 10 хворих (31,3 %) отримували норфлуксацин у дозі 1000 мг/добу, іншим хворим (22) призначали доксициклін у дозі 200 мг/добу протягом 5-7 днів. Двом хворим норфлуксацин було замінено на доксициклін, який виявився

більш ефективним і сприяв якнайшвидшій нормалізації випорожнень та елімінації збудника. Додатково всі пацієнти отримували ферменти, пробіотики, препарати, що коригують супутні захворювання та синдроми.

Серед ускладнень, що є типовими для регідратаційної терапії, спостерігалися:

- гіперкаліємія у 3 хворих (9,4 %), основними проявами якої були брадикардія, аритмія, збільшення вмісту калію в крові понад 6,0 ммоль/л. Корекція регідратаційної терапії здійснювалася внутрішньовенним введенням глюконату кальцію, 400-200 мл 20-40 % розчину глюкози з інсуліном;

- судинна гіпергідратація у 3 пацієнтів (9,4 %), при цьому на тлі струменевої інфузії розчину «Трисоль» з'являлися хрипи в легенях, тахіпное, зменшувався індекс гематокриту. З лікувальною метою знижували швидкість введення сольового розчину (але не припиняли!), додатково застосовували внутрішньовенно лазикс, еуфілін, трентал;

- клітинна гіпергідратація в 1 хворого (3,1 %), який страждав на хронічний алкоголізм, енцефалопатію змішаного ґенезу (алкогольну та посттравматичну). У цього пацієнта холера супроводжувалася III ступенем зневоднення, ускладнилася гострою нирковою недостатністю. На тлі регідратаційної терапії виникли симптоми набряку головного мозку: блювання, втрата свідомості, генералізовані клоніко-тонічні судоми. Не припиняючи регідратацію, хворому застосовували оксидобутират натрію 0,5 мл, седуксен 0,1/кг, L-лізину есцинат, трентал, дексаметазон, актовегін.

Крім зазначених ускладнень, у 90-річної хворої на холеру на 4-й день лікування основного захворювання виник біль у верхній частині живота, з'явилися симптоми подразнення очеревини, наріс лейкоцитоз у крові, сонографічно було встановлено ознаки деструктивного холециститу, у зв'язку з чим здійснено лапароскопічну холецистектомію. Післяопераційний період ускладнився госпітальною двобічною пневмонією. Хвора повністю одужала.

Летальних випадків від холери в 2011 р. не було. Всі хворі та вібріоносії одужали та були виписані з госпіталю.

Висновки

1. У Донецькій області фахівцями обласної санітарно-епідеміологічної та інфекційної служб регулярно здійснюється перевірка холерних госпіталів у різних містах і районах з наступним розглядом питання в Головному управлінні охорони здоров'я. Контроль готовності й оснащеності

госпіталів щодо епідемічних ускладнень у м. Маріуполі та приазовських районних лікарнях проводиться щорічно. Разом з тим, при організації лікувально-діагностичної допомоги в осередку холери в 2011 р. було встановлено недоліки й дано пропозиції, які необхідно враховувати при організації роботи в можливих осередках інфекційних захворювань. Діагностика холери і надання лікувальної допомоги на догоспітальному етапі бригадами ШМД була незадовільною, що свідчить про необхідність систематичного проведення навчально-залікових семінарів серед фахівців зазначеної служби, а також лікарів первинної мережі. Холерні госпіталі (або базові лікувальні установи) повинні мати пересувну діагностичну апаратуру (УЗД, рентгенапарат), а також сучасну апаратуру для динамічного визначення електролітного складу і відносної щільності плазми. Необхідний перелік лікарського забезпечення холерних госпіталів слід розширити: доповнити розчином «Дісоль», якого немає в аптечній мережі, препаратами для лікування супутніх захворювань і ускладнень (антибіотики для парентерального введення, ангіопротектори, сечогінні та метаболічні препарати, ферменти, ентеросорбенти, пробіотики і т.ін.).

2. Для того, щоб надалі не допускати епідемічних ускладнень, пов'язаних з розповсюдженням холери водним шляхом у м. Маріуполі, необхідно забезпечити введення в експлуатацію станції очищення зливових стічних вод, централізоване відведення господарсько-побутових стічних вод від приватного сектору, який розташований у безпосередній близькості від Азовського моря, перевести технічне водозабезпечення промислових підприємств у режим роботи за замкнутим циклом, щоб виключити скид промислових стоків у водоймища міста. Вирішення цих питань набуває особливої актуальності напередодні проведення в Україні фінальної частини чемпіонату Європи з футболу Євро-2012, в якій буде задіяно і м. Маріуполь як тренувальну базу та базу для розміщення вболівальників. Тільки комплексний підхід до боротьби з холерою та створення умов, які унеможливають її розповсюдження, стане гарантом епідемічного благополуччя для населення та гостей Маріуполя і Донецької області.

Література

1. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о профилактике холеры: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.minskсанepid.by/node/1875>
2. Cholera. Fact sheet № 107, August 2011: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/>
3. Малый В.П. Холера (эпидемиология, клиника и лечение) / В.П. Малый. – Х.: ООО «Эдена», 2010. – 110 с.
4. Холера в начале XXI века. Прогноз / [Г.Г. Онищенко, Ю.М. Ломов, Э.А. Москвитина и др.] // Журн. микробиол. – 2005. – № 3. – С. 44-48.
5. Faruque S.M. Pathogenicity islands and phages in *Vibrio cholerae* evolution / S.M. Faruque, J.J. Mekalanos // Trends Microbiol. – 2003. – Vol. 11. – P. 505-510.
6. Епідеміологія сучасної холери / [В.В. Алексеєнко, З.А. Лисенко, І.С. Бріт та ін.] // Сучасні інфекції. – 2000. – № 4. – С. 62-64.
7. Стеценко И.И. Изучение процесса формирования эндемического очага холеры в Мариуполе // Профилактика медицины. – 2009. – № 2(6). – С. 37-42.
8. Спалах холери у місті Маріуполь у 2011 році / [О.Б. Хайтович, М.К. Шварсалон, О.Л. Павленко та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 3. – С. 10-14.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL DESCRIPTION OF CHOLERA OUTBREAKS IN THE DONETSK REGION IN 2011 YEAR

O.M. Domashenko, T.A. Bilomerya, N.V. Martynova, H.N. Darahan, O.V. Zheleznyak, V.H. Zhyhyl, Yu.V. Malakhova, H.I. Zemlyanska, A.S. Servitnyk

SUMMARY. In 2011 in Donetsk region there were 33 cases of cholera (32 adults and 1 child) and 24 vibriosis (21 adults and 3 children), which caused by toxigenic strains of *Vibrio cholerae* serovar El-Tor O1. Possibly factor in transmission of the disease was the sea and river water and fish that was caught in the waters of the city. The clinical course of cholera in 53,1 % of the patients was typical. The average duration of diarrhea was 6.6 days. Cholera outbreak was characterized by prevalence of severe form disease. Dehydration of I degree were found in 12,5 %, II – in 18,7 %, III – in 56,3 %, IV – in 12,5 % patients. Against the background rehydration therapy observed hyperkalemia in 9,4 %, vascular hydration in 9,4 %, cellular hydration in 3,1 %. Deaths cases of cholera were not observed.

Key words: cholera, outbreak in 2011.

Отримано 2.02.2012 р.

А.М. Печінка

НОВІ МОЖЛИВОСТІ СЕЗОННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Проведене дослідження стосовно ефективності пробіотика «екстралакт» для профілактики сезонної захворюваності ГРЗ серед працівників інфекційних відділень. Виявлено високий профілактичний ефект екстралакту.

Ключові слова: профілактика, ГРЗ, пробіотик.

Профілактика ГРЗ має велике значення для сучасного суспільства, адже на них припадає чи не найбільша частка фінансових та матеріальних втрат внаслідок тимчасової непрацездатності. Суттєвими є й людські втрати.

Якщо питання профілактики за допомогою профілактичних щеплень грипу А і В певною мірою вирішене, то профілактика інших ГРЗ, а їх є сотні, залишається проблемою. З огляду на значне домінування ГРЗ не грипозної етіології в останні десятиліття та відсутність можливості створення профілактичної вакцини, все частіше постає проблема пошуків інших підходів до цієї важливої проблеми.

Серйозним здобутком стало створення групи препаратів – стимуляторів утворення ендогенного інтерферону та імуномодуляторів. Саме вони дозволяють проводити ефективну сезонну профілактику не лише грипу, а й інших ГРЗ. Вони блокують першу фазу взаємодії вірусу з чутливою клітиною, яка є універсальною для усіх вірусів респіраторної групи. Найзручнішим та найефективнішим з них є тилорон. Здавалося б, проблема вирішена, однак є кілька суттєвих моментів:

- існують генетичні обмеження дії таких препаратів: близько 10 % осіб у людській популяції не реагують посиленням виділення інтерферонів на введення цих засобів;
- вікові обмеження – дитячий вік до 6-7 років та особи похилого віку, останні в силу вікової інволюції недостатньо реагують на такі лікарські засоби;
- особи, що мають автоімунні захворювання, не можуть тривалий час застосовувати ці засоби.

Тому триває пошук інших, не менш ефективних, засобів профілактики ГРВЗ. На цьому шляху все частіше привертають увагу пробіотики як препарати імуноотропної дії. Про імуностимулюючий вплив пробіотиків уже відомо чимало часу. З'явилися повідомлення про успішне застосування пробіотиків для профілактики та лікування ГРВЗ у дітей, бактерійних ГРЗ, гнійних отитів у дітей [1-3]. Періодично з'являються подібні публікації і щодо людей старшого віку, хоча відзначається лише легший та коротший перебіг ГРЗ [4]. В усіх випадках до їхнього складу входили лактобактерії. Певно, що механізм їхньої дії складний, який реалізується не лише через вплив на імунну систему, а й покращення органної взаємодії у системі органів травлення, серед яких печінка та підшлункова залоза мають провідне значення. Адже їхня участь у зменшенні метаболічної ендогенної інтоксикації та умов функціонування інших органів та систем незаперечна.

Дослідженнями останніх років доведено, що мікроекологічна система людського організму включає в себе сотні різноманітних видів, загальна кількість яких досягає 10^{15} клітин, що у 20 разів більше кількості соматичних клітин людського організму [4]. Людина контактує з навколишнім середовищем, його мікро- та макробіоценозами, поверхнями так званих мікробіотопів людського організму, яких виокремлюють 4 основних: травний тракт – 60 % мікрофлори; верхні дихальні шляхи та ротова порожнина – 15-16 %; уrogenітальний тракт – 11 %; шкіра та її деривати – 13-14 %.

Мікробіоценоз – мікроекологічна система, що склалася у процесі еволюції і відповідає за взаємодію організму людини з іншими біологічними мікросистемами та збереження внутрішнього гомеостазу.

Видовий, чисельний склад та інфраструктура мікробіотопів суттєво розрізняються між собою у цілому і в окремих своїх частинах, залежно від функціональних особливостей. Однак провідною

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

системою, від якої часто залежить і стан інших систем, є травний тракт, в якому зосереджена основна біомаса мікробних тіл. Кількість її збільшується у напрямку стравохід – шлунок – тонка кишка – товста кишка.

Видовий склад мікроорганізмів на різних рівнях травного тракту залежить від 2 основних чинників: рН кишкового вмісту та наявності кисню.

Тому для травного тракту властиве «по поверхове» розселення різних видів мікроорганізмів: найвище розташовані аероби, нижче – факультативні аероби, найнижче – суворі анаероби. Якісний склад є таким: облигатні анаероби, переважно біфідобактерії – 80 %; облигатні аероби (*E.coli*, лактобактерії, ентеробактерії) – 8-9 %; транзитори мікрофлора – 1-2 % [5, 6].

Практично невивченим є вміст інших мікроорганізмів, які мають бути і в нормі – гриби, рикетсії, віруси. Так само залишається поки що невідомим їхній внесок у функціонування мікробіотопів організму.

Нормальна мікрофлора колонізує поверхню слизової оболонки кишки, створюючи пристінкову (мукозну) мікрофлору, та просвіт кишечника (порожнинна мікрофлора), кожна з яких спричинює свій спектр фізіологічних впливів, однак найбільше значення має саме пристінкова кооперація мікроорганізмів.

Функції біфідо- та лактобактерій:

- займають провідне місце у підтриманні балансу та стабілізації місцевого гомеостазу, визначаючи основні «ніші» для існування інших мікроорганізмів;
- продукують молочну кислоту, визначаючи цим рН у певному відділі кишечника;
- продукують бактеріоцини, лізоцим, інші бактерицидні речовини, яким властива антимікробна дія проти умовно патогенних та патогенних видів кишкової мікрофлори (пропіоніни, лактоцини, коліцини, коротколанцюжкові жирні кислоти); останні часто входять до складу так званої транзиторної мікрофлори;
- існують, певно, й інші механізми, завдяки яким їм притаманні сильні антагоністичні властивості по відношенню до умовно патогенних і патогенних бактерій, чим запобігають їхній колонізації та розвитку патологічного процесу;
- теплове та енергетичне забезпечення епітелію кишечника;
- підтримання іонного гомеостазу та перистальтики;
- виведення з організму різноманітного походження субстратів;

- утворення сигнальних молекул та нейротрансмітерів (γ -оксимасляна кислота та ін.), які приймають участь в регуляції перистальтики, його больової чутливості під час несприятливих впливів на кишечник;

- стимуляція та підтримання «у тонусі» імунної системи – активація лімфопроліферативної відповіді Т- та В-лімфоцитів, стимуляція генерації цитотоксичних лімфоцитів, посилення цитотоксичності природних кілерів та макрофагів, формування місцевого імунітету (макрофаги, секреторні імунoglobуліни А, утворення нормальних імунoglobулінів); підтримка системи захисту людини у стані праймування (субактивації), стимуляція антитілоутворення, що забезпечує швидку імунну відповідь;

- екранування епітеліальних рецепторів адгезії, участь у постійному оновленні епітелію слизової оболонки кишечника;

- підтримання стійкості та колонізаційної резистентності до мутагенів епітеліальних клітин, пригнічення розмноження патогенних мікроорганізмів та їхньої адгезії на епітелії;

- феномен молекулярної мімікрії для «перехоплення» вірусів та виведення їх з кишечника;

- постачання субстратів глюконеогенезу та літогенезу;

- підтримання фізико-хімічного гомеостазу у преепітеліальній зоні;

- участь у протипухлинному нагляді;

- синтез та постачання вітамінів;

- конкурують у кишечнику з патогенними мікроорганізмами за аргінін, треонін, аспарагінову кислоту, серин, за екологічні біологічні ніші;

- беруть участь у метаболізмі білків до дрібних пептидів та амінокислот, за рахунок бактерійних уреаз – у метаболізмі сечовини, деградації та синтезі ліпідів;

- утворення жирних кислот, що сприяє енергетичному забезпеченню епітеліоцитів, прискорення їхньої регенерації;

- руйнування та виведення з організму токсинів, мутагенів, алергенів, канцерогенів, підвищення резистентності епітелію до них [5-7].

Крім того, біфідобактерії запобігають проникненню патогенів у слизову оболонку та внутрішні органи за рахунок колонізаційної резистентності.

Для лактобактерій властива ще й нейтралізація дії фенольних ферментів, які підтримують розмноження ракових клітин у кишечнику, перешкоджаючи таким чином розвитку раку товстої кишки і молочної залози.

Нормальна мікрофлора не просто перебуває на поверхні слизових оболонок, шкіри, вона вкладається у високоорганізований екзополісахаридний матрикс і утворює біологічно активну плівку (біоплівку). До її складу входять також секреторні імунoglobуліни А, бактерійні метаболіти. Ця плівка не є суто механічним утворенням, а являє собою щось схоже на більш високоорганізований організм. Вона значно підвищує резистентність оболонок організму до впливу несприятливих чинників фізичної, хімічної та біологічної природи порівняно з вільноживучими бактеріями кишкового хімусу.

Зміни у складі мікрофлори кишечника відбуваються протягом усього життя людини, у цілому вони короткочасні та мають ліквідний характер. Однак зростаючий вплив ендогенних та екзогенних чинників на склад кишкової мікрофлори не лише порушує перебіг фізіологічних процесів, а й призводить до розвитку патологічних станів. До чинників ризику дисбіозу відносять: клімато-географічні, у тому числі й особливості харчування; санітарно-гігієнічні (промислові отрути, радіація, склад води тощо); різноманітні гастроентерологічні та інфекційні захворювання, імунні порушення, надмірне застосування будь-яких ліків, інші захворювання тощо.

Особливо швидко та несприятливо такі порушення перебігають у дітей, адже у них відбувається формування кишкового біоценозу на тлі ферментативної та імунної незрілості кишечника, а також у старечому віці, коли розвивається вікове ослаблення ферментативної та імунної системи, порушення мікроциркуляції з розвитком хронічних ішемічних процесів тощо.

Зміни бактерійної мікрофлори кишечника, які виникають під впливом різноманітних чинників, позначають терміном «дисбактеріоз». Часто застосовують термін «дисбіоз», проте під ним розуміється більш широкий спектр мікроорганізмів (віруси, рикетсії, гриби), які ще не вивчені. Тому, з одного боку, другий термін точніше відображає сутність процесу і є правильнішим, з іншого – ця «інша» мікрофлора практично не вивчена, і ми можемо говорити про неї суто теоретично.

Розвиток тих чи інших захворювань, насамперед травного тракту, завжди супроводжується дисбіотичними процесами (причому іноді важко сказати, що є первинним, а що – вторинним), а дисбіотичні процеси закріплюють їхнє існування. Це «зачароване коло» і перетворило практично будь-яке захворювання травного тракту на хронічне.

Таким чином, мікрофлора організму людини є чи не найважливішим чинником її виживання як виду. Активаційний вплив на імунну систему, порушення його при дисбактеріозі спричинило появу думки про можливість застосування препаратів для лікування дисбактеріозу з метою профілактики ГРЗ.

Мільярди бактерій, що містяться у кишечнику в нормі, свідчать про необхідність застосування великих доз біфідобактерій для отримання ефекту. Так, лікувально-профілактична доза деяких пробіотиків сягає 2-3 млрд бактерій. Однак, на нашу думку, важлива не лише доза, а й метаболічна активність культури бактерій, яку неможливо визначити з інструкції. Не менш важливе значення має й вид бактерій, що вводяться.

Можна припустити, що біфідобактерії, кількість яких рішуче переважає усі інші, є свого роду основним структурно-функціональним «наповнювачем» цього важливого утворення під назвою «біоценоз», відповідно і виконує основні відомі нам функції, у тому числі й взаємодії з імунною системою. Інша справа, лактобактерії, яких у кишечнику значно менше – усього кілька відсотків. Швидше за все саме вони виконують основні регуляторні функції в пристінкових біоплівках.

Тому й було застосовано препарат з помірною дозою лактобактерій, однак з комплексом речовин, ферментів, які б сприяли «укоріненню» бактерійної маси.

Для дослідження було застосовано вітчизняний препарат «Екстралакт», до складу якого входять [8]:

- бактерії родини *Lactobacillus* – 100 млн КУО/г живих бактерійних клітин;

- комплекс активованих біополімерів природного походження (целюлоза, геміцелюлоза, пектин, лігнін), які здатні утримувати воду, кількість якої у 5 разів перевищує їхню сумарну масу. За рахунок цього нормалізується транзит кишкового вмісту, зникають закрепи. Целюлозі та лігніну властива виражена сорбуюча дія по відношенню до цілої низки екзо- та ендотоксинів, що спричинює дезінтоксикаційний ефект. Вони також сорбують жовчні кислоти (зниження холестерину в крові, покращення колоїдної стабільності жовчі). Сорбція низки компонентів їжі (вуглеводів, тригліцеридів, холестерину) сприяє зниженню їхнього рівня у крові, зменшуючи таким чином потребу в інсуліні у хворих на цукровий діабет.

Пектин:

- активно зв'язує іони важких металів з утворенням міцних комплексів і виведенням з організму;

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- він є чудовим живильним середовищем для облигатної нормальної мікрофлори у кишечнику. Продукти бактерійного метаболізму пектину (органічні кислоти) знижують рН у кишечнику, пригнічуючи таким чином розмноження патогенної мікрофлори;

- перетворюють токсичний аміак у розчинний іон амонію;

- перешкоджають бактерійному утворенню гістаміну. Останній є одним з провідних медіаторів алергії.

Ферменти протеаза і ліпаза:

- беруть участь у перетравлюванні білків і жирів, частково компенсують зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози, яка часто формується в осіб середнього і старшого віку внаслідок хронічного панкреатиту; при цьому не порушується вироблення власних ферментів за рахунок іншого походження цих ферментів.

Крім того, комплекс вітамінів А, В₂, С, Е, РР бактерійного походження приймає участь у різних обмінних процесах в організмі людини.

Таким чином, екстралакт містить у своєму складі необхідні у лікуванні дисбіотичних станів чинники.

Для капсулювання та створення умов максимальної біодоступності компонентів була застосована сучасна біотехнологія, в якій комплекс активованих біополімерів формує тривимірну захисну транспортну матрицю, що захищає лактобактерії від впливу кишкового соку. Розгортання матриці і вивільнення лактобактерій відбувається у кишечнику поступово, що зумовлює пролонговану дію засобу.

Протипоказаннями до застосування екстралакту є гострий панкреатит, калькульозний холецистит, кровотеча з травного тракту, кишкова непрохідність, підвищена чутливість до компонентів препарату.

З огляду на вищевказане, на початку сезону підвищеної захворюваності на ГРЗ, в тому числі грип, 2010-2011 рр. було проведено пілотне дослідження щодо можливої ефективності пробіотика «Екстралакт» у профілактиці ГРЗ.

Пацієнти і методи

Дослідження проводили на базі інфекційного відділення та відділення інфекційної реанімації. Обидва відділення знаходяться в одному корпусі на одному поверсі, мають спільне приймальне відділення, наскрізний спільний прохід. Пацієнти переміщуються з одного відділення до іншого. Персонал обох відділень постійно співпрацює, практично усі працівники добираються до місця роботи міським та приміським транс-

портом, змінюючи при цьому кілька видів транспорту. Таким чином, можна говорити про рівні умови щодо можливості інфікування.

Основну групу (№ 1) склали працівники відділення інфекційної реанімації, усього 56 осіб, групу порівняння (№ 2) – працівники інфекційного відділення, усього 69 осіб.

За статевою структурою має місце невеличка різниця: в основній групі – 3 чоловіки, у групі порівняння – 1, вікова структура приблизно однакова в обох групах – суттєво переважав середній і старший вік – передпенсійний та пенсійний.

Дозування. «Екстралакт» застосовували залежно від маси тіла: до 70 кг – по 1 капсулі 2 рази на день щоденно протягом 2 місяців, понад 70 кг – по 2 капсули 2 рази на день. Препарат видавався співробітникам старшою медичною сестрою відділення. Якщо виникало захворювання в осіб групи № 1, вони продовжували застосування екстралакту.

Профілактика була розпочата 26-28 січня 2011р., приблизно за 1,5-2 тижні до передбачуваного підвищення сезонної захворюваності на ГРЗ у м. Києві, у міру виходу чергової зміни на роботу. До цього у місті зберігався низький рівень захворюваності на ГРЗ.

Результати досліджень та їх обговорення

Кількість захворілих фіксували протягом періоду застосування, а також 2 тижнів після закінчення, тобто до середини квітня 2011 р. (табл. 1).

Таблиця 1

Захворюваність на ГРЗ працівників відділення інфекційної реанімації та інфекційного відділення, залежно від проведення профілактики екстралактом

Група	На лікарняному листку	Усього днів непрацездатності
№ 1 (n=56)	2 (3,6 %)	11
№ 2 (n=69)	18 (26 %)	127

Серед осіб дослідної групи лікувалися в амбулаторних умовах усього 2 працівники (3,6 %), ГРЗ перебігало у них у середньотяжкій формі, перебували на амбулаторному лікуванні 11 днів.

Серед осіб групи порівняння, які не отримували екстралакт, захворіло 18 працівників, що у 7,2 рази більше, ніж у основній групі. Захворювання також перебігало у середньотяжкій формі, без ускладнень, однак, якщо у дослідній групі тривалість перебування на амбулаторному лікуванні становила у середньому 5,5 доби, то у групі порівняння – 7,2 доби, що також суттєво більше.

42 (75 %) особи з групи № 1 відчули покращення самопочуття на тлі застосування екстралякту, насамперед з боку органів травлення: зникнення гіркоти в роті ранками, печії, нормалізацію випорожнень, менше або не турбував узагалі біль у животі, зникло здуття живота тощо, зменшилась втомлюваність, сонливість, покращилась працездатність. В одній працівниці не відбулося чергове сезонне загострення хронічного обструктивного бронхіту з астматичним компонентом, яке раніше регулярно виникало у неї в березні місяці.

Прихильність до застосування препарату змінилася протягом перших 2-3 тижнів застосування екстралякту, коли з'явилися перші результати його використання. Якщо перші тижні прийому препарату, незважаючи на всю проведену роз'яснювальну роботу, необхідне було постійне нагадування, то швидкий позитивний ефект у 2 співробітників (див. інші ефекти) спричинив суттєву зміну стосовно екстралякту. Після цього учасники дослідження стали самі стежити за прийомом препарату та наявністю у них цього засобу.

Наведені на початку статті ефекти та функціональні «обов'язки» нормальної мікрофлори свідчать, що отримані результати в цілому – очікувані. Однак, подальшого вивчення вимагає ефективність, до кінця не зрозумілі механізми, завдяки яким відбувається покращення імунного статусу. Не виключається, що активується місцевий і системний імунітет, а препарат певним чином спричинює ефект відновлення балансу мікрофлори не лише у біотопах введення, а й у усіх інших.

Характер впливу на імунну систему має, певно, модулювальний ефект, про що свідчить збереження стану ремісії хронічного бронхіту з астматичним компонентом у однієї особи з дослідної групи, однак і це вимагає серйозної перевірки. За нашими даними, модулювальний ефект спричинюють далеко не усі пробіотики.

Тобто, подальші дослідження можуть виокремити пробіотики імуностимулювального та імуномодуючого впливу. І це важливо, адже стимуляція імунної системи протягом тривалого часу може мати непередбачувані наслідки, такі пробіотики краще не застосовувати в осіб з алергічними та аутоімунними процесами.

Покращення у 42 % осіб з дослідної групи стану травної системи свідчить, що лише нормалізація мікрофлори кишкового біотопу може зменшувати частоту загострень захворювань травного тракту. Не виключено, що порушення мікрофлори можуть слугувати тригерним чинником виникнен-

ня загострень, але підтвердження цього теж вимагає додаткових досліджень.

Висновок

Пробіотик «Екстралякт» доцільно застосовувати з метою профілактики і, можливо, лікування ГРЗ, однак для уточнення можливих механізмів реалізації ефекту, ймовірних груп ризику, виявлення протипоказань необхідно продовжити дослідження.

Література

1. Probiotic Effects on Cold and Influenza-Like Symptom Incidence and Duration in children / [G.J. Leyer, Li Shuguang, M.E. Mubasher et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124, N 2. – P. 172-179.
2. Rautava S. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomized, double-blind, placebo-controlled study / S. Rautava, S. Salminen, E. Isolauri // *Brit. J. Nutr.* – 2009. – Vol. 101, N 11. – P. 1722-1726.
3. Мазанкова Л.Н. Бифиформ: новые аспекты применения при ОРВИ у детей / Л.Н. Мазанкова, Л.А. Павлова, Т.А. Чеботарева // *Перинатология и педиатрия*. – 2007. – № 1(29). – С. 13-18.
4. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomized, controlled pilot study / P. Turchet, M. Laurenzano, S. Auboiron, J.M. Antone // *J. Nutr. Heal. Agin.* – 2003. – Vol. 2, N 7. – P. 75-77.
5. Христин Т.Н. Микробиоценоз кишечника: механизмы развития, клиника дисбиоза и возможная коррекция его нарушений / Т.Н. Христин // *Сучасна гастроентерологія*. – 2010. – № 1 (51). – С. 86-91.
6. Урсова Н. Дисбактериозы у детей / Н. Урсова // *Новости медицины и фармации*. – 2004. – № 6 (146). – С. 13-15.
7. Парфенов А.И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз // *Русс. мед. журн.* – 1998. – Т. 6, № 18. – <http://www.rmj.ru/rmj/16/n18>.
8. Інструкція до застосування препарату «Екстралякт». Затверджено МОЗ України. Гігієнічний висновок №05.08.07/4089 від 02.10.2000 РН ОДЦМС №0095/003748 від 09.06.97.

NEW FEATURES SEASONAL PROPHYLAXIS OF COMMON COLD AND INFLUENZA-LIKE SYMPTOM

A.M. Pechinka

The study on the effectiveness of probiotic "ekstralakt" for the prevention of seasonal incidence of common cold and influenza-like symptom among employees of infectious units. There are high prophylactic effect of this probiotic.

Key words: prophylaxis, influenza-like symptom, probiotic.

Отримано 29.12.2011 р.

**І.В. Короваєва, Н.Г. Попова, І.І. Кириченко, Л.О. Попова, І.М. Звягольська,
Л.О. Панченко**

MYCOPLASMA HOMINIS В АСОЦІАЦІЇ З HERPES SIMPLEX VIRUS: РОЛЬ У РОЗВИТКУ ГОСТРИХ І ХРОНІЧНИХ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГОРТАНІ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України», Харківський клінічний
військовий госпіталь Військово-медичного центру північного регіону МО України,
ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Встановлено суттєву роль асоціації Mycoplasma hominis і Herpes simplex virus в етіології гострих і хронічних інфекційно-запальних захворювань гортані, особливо у випадках затяжного перебігу.

Ключові слова: *Mycoplasma hominis, Herpes simplex virus, гострі та хронічні ларингіти.*

Гострі і хронічні інфекційно-запальні захворювання гортані є найрозповсюдженішими хворобами, які характеризуються часто затяжним перебігом, труднощами діагностики і в ряді випадків незадовільними клінічними результатами лікування хворих [1-3].

Виразений поліморфізм клінічних проявів, відсутність можливості на сучасному етапі в умовах клініки проведення індикації та ідентифікації внутрішньоклітинних збудників, у тому числі і мікоплазм, часто веде до неточної верифікації діагнозу, особливо у випадках поєднання різних збудників [4].

За сучасними даними, мікоплазми займають проміжне положення між бактеріями та вірусами. Вони відрізняються від типових бактерій відсутністю ригідної клітинної стінки. Замість неї знаходиться тришарова мембрана, яка обумовлює поліморфізм збудника [5]. Ще в 30-40-і роки минулого століття з мокротиння хворих на пневмонію з атипичним перебігом M.D. Eaton отримав мікроорганізми, здатні спричиняти запалення легенів у лабораторних тварин. Ці мікроорганізми були названі агентом Ітона. Значний прогрес у їх вивченні був зроблений в 1962 р. R.M. Chanok et al., які визначили спроможність їх зростати на штучному живильному середовищі та віднесли їх до родини *Mycoplasmataceae* класу *Mollicutes*. Серед усіх мікроорганізмів, що здатні культивуватись на штуч-

них середовищах, мікоплазми є найменшими. Вони мають розмір від 105 до 750 нм, дві нуклеїнові кислоти – РНК та ДНК, на поверхні агару утворюють колонії розміром не більш 0,5 мм, фарбуються за методом Романовського-Гімза, грам-негативні [1, 6, 7].

На теперішній час, на фоні високої поширеності захворювань гострими і хронічними ларингітами, встановлено збільшення питомої ваги їх інфекційного генезу, особливо з участю внутрішньоклітинних збудників, у тому числі мікоплазми, а також частоти їх асоціації з деякими широко розповсюдженими персистуючими збудниками [1, 8, 9].

В аспекті вищезазначеного особливої уваги заслуговують представники родини *Herpesviridae*, які найбільш часто виявляються при цілому ряду захворювань з широким спектром проявів. Як показано в нещодавно опублікованих роботах, ці збудники мають також суттєве значення і в ЛОР-патології, особливо в умовах міхт-інфекцій [9, 10].

До цього часу тільки в одиничних наукових роботах було показано роль мікоплазм в асоціації з деякими респіраторними вірусами людини, а також з вірусами герпесу великої рогатої худоби в етіології поєднаних захворювань [11-13]. Аналіз медичної літератури свідчить про відсутність робіт по встановленню ролі асоціації мікоплазм з представниками родини *Herpesviridae* при гострих та хронічних інфекційно-запальних захворюваннях гортані людини.

Лише нещодавно були проведені перші наукові дослідження по встановленню ролі мікоплазмо-герпесвірусної асоціації в розвитку гострих і хронічних ларингітів [9].

Тому проведення пошуку методичних підходів до лабораторної діагностики для виявлення знач-

но більшого спектру потенційних збудників може бути ефективним вирішенням актуальної проблеми діагностики та лікування інфекційно-запальних захворювань гортані.

Метою роботи було визначення ролі мікоплазмо-герпесвірусної асоціації в розвитку гострих і хронічних інфекційно-запальних захворювань гортані.

Матеріали і методи

З метою встановлення частоти мікст-інфікованості, обумовленої *Mycoplasma hominis* з вірусом простого герпесу (HSV) при гострих та хронічних ларингітах нами був обстежений 91 хворий віком від 18 до 70 років з клінічним діагнозом «ларингіт», які знаходились на амбулаторному і стаціонарному лікуванні в спеціалізованій клінічній лікарні № 30 м. Харкова. У 31 пацієнта була встановлена гостра форма захворювання, у 60 – хронічна. Контрольну групу складали 22 особи без патології ЛОР-органів.

Усім хворим та особам контрольної групи для встановлення клінічного діагнозу було проведено загальноприйнятий інструментальний огляд ЛОР-органів, всебічне клінічне обстеження і здійснені бактеріологічні дослідження. За показаннями було проведено рентгенологічне обстеження пазух носа і органів грудної клітки. Для виявлення поєднаної мікоплазмо-герпесвірусної інфекції були виконані серологічні дослідження крові.

У клінічній картині більшості хворих спостерігалися атипові, затяжні та рецидивні форми перебігу захворювань, у деяких пацієнтів були тривалий субфебрилітет (більше 6 міс.) і лімфаденопатія. У ряді випадків призначена антибактерійна терапія була неефективною, результати проведених бактеріологічних аналізів носових змивів свідчили про відсутність в етіології бактерійних збудників. Ці клініко-лабораторні дані склали осно-

ву для більш глибокого всебічного обстеження хворих на мікоплазмо-герпесвірусне інфікування.

Для встановлення рівня інфікованості мікоплазмами у хворих з гострою і хронічною патологією ЛОР-органів були здійснені серологічні дослідження за допомогою імуноферментного методу. Була використана діагностична тест-система «МікоплазмаБест-IgG» (ЗАТ «Вектор Бест», с. Кольцово, Новосибірська обл., Росія) для виявлення у хворих та осіб контрольної групи рівня імуноглобуліну класу G до *Mycoplasma hominis*.

Для лабораторного встановлення герпесвірусного інфікування і захворюваності застосовували ІФА з використанням тест-систем «ВектоВПГ-IgM-стрип», «ВектоВПГ-IgG-стрип» виробництва ЗАТ «Вектор Бест» (с. Кольцово, Новосибірська обл., Росія) та вітчизняної тест-системи ВПГ-I/II-IgM-МБА виробництва Медбіо-альянс (МБА, Україна).

Результати досліджень та їх обговорення

Результати проведених досліджень по виявленню гуморального маркера мікоплазмозової інфекції представлено в таблиці 1, з даних якої видно, що, за результатами ІФА, у хворих з інфекційно-запальним процесом в гортані інфікованість *M. hominis* склала $(73,6 \pm 3,6) \%$. При хронічній формі ларингіту показники інфікованості мікоплазмозом значно перевищували аналогічні при гострому перебігу $(80,0 \pm 2,7)$ проти $(61,3 \pm 2,1) \%$, $p < 0,05$. У частини хворих показники оптичної щільності (ОЩ) до *M. hominis* перевищували контрольні показники в 1,5-2 рази, а в поодиноких випадках більш ніж у 3 рази. Через відсутність тест-систем для виявлення IgM до *M. hominis* захворюваність на мікоплазмоз у хворих з інфекційно-запальними процесами в глотці і гортані не могла бути лабораторно діагностована.

Таблиця 1

Результати імуноферментного виявлення Ig G до *Mycoplasma hominis* у хворих з інфекційно-запальною патологією гортані

Клінічний діагноз і форма перебігу захворювання		Кількість досліджених зразків крові	Виявлено IgG до <i>M. hominis</i> у зразках крові		в т.ч. з перевищенням показників ОЩ (в опт.од.) у сироватці крові			
					в 1,5-2 рази		> в 3 рази	
			абс.	% $\pm$ m	абс.	% $\pm$ m	абс.	% $\pm$ m
Ларингіт	гострий	31	19	61,3 $\pm$ 6,7	17	89,5 $\pm$ 1,3	2	10,5 $\pm$ 0,4
	хронічний	60	48	80,0 $\pm$ 2,7	45	93,7 $\pm$ 1,6	3	6,3 $\pm$ 0,4
Всього		91	67	73,6 $\pm$ 3,6	62	92,5 $\pm$ 2,1	5	7,5 $\pm$ 0,6

Наступним завданням наших досліджень стало встановлення рівня HSV-інфікованості і HSV-захворюваності у тих хворих, у котрих вже була

виявлена інфікованість, спричинена *M. hominis* (табл. 2).

Таблиця 2

Визначення специфічних IgM, IgG до вірусу простого герпесу в сироватці крові інфікованих мікоплазмою людини хворих з гострим і хронічним ларингітом

Клінічний діагноз і форма перебігу захворювання у досліджених хворих		Всього досліджено інфікованих <i>M. hominis</i> зразків крові хворих	В тому числі визначені специфічні імуноглобуліни			
			IgM+IgG		IgG	
			абс.	%±m	абс.	%±m
Ларингіт	гостр.	19	7	36,8±1,3	12	63,2±1,7
	хрон.	48	5*	10,4±0,7*	43	89,6±2,0
Всього:	абс. ч.	67	12		55	
	%			17,9±1,3		82,1±2,8

Примітка: «*» – виявлення IgM у крові хворих на ларингіт без клінічних проявів ГВІ.

Аналізуючи дані таблиці 2, стає очевидним, що усі інфіковані мікоплазмою людини хворі на ларингіт були одночасно також інфіковані вірусом простого герпесу, тобто серед 91 обстеженого хворого в (73,6±3,6) % була встановлена мікст-інфікованість двома мікроорганізмами.

Крім підтвердження загострення HSV-інфекції у 7 пацієнтів на підставі виявлення в сироватці крові IgM+IgG, у 5 хворих з хронічним ларингітом додатково було лабораторно діагностовано гостру субклінічну форму HSV-інфекції. Частіше загострення HSV-інфекції було встановлено у хворих з гострим ларингітом (36,8 %). Дані показники у хворих з хронічним ларингітом були майже в 3 рази меншими (10,4 %). Імовірно у цих хворих був рецидив герпесвірусного захворювання. Таким чином, гостра субклінічна форма HSV-інфекції встановлена у 12 (17,9 %) із 67 хворих на ларингіт. Результати обстеження 22 клінічно здорових осіб не дали позитивних результатів при проведенні серологічного дослідження.

Висновки

1. Виявлено високу частку (73,6±3,6 %) асоціації мікоплазм з вірусом простого герпесу в етіології гострих і хронічних інфекційно-запальних захворювань гортані.

2. При встановленні діагнозу інфекційно-запального гострого або хронічного ларингіту необхідно враховувати можливість розвитку поєднаних інфекцій за участю асоціації мікоплазм з вірусом простого герпесу, що має особливу актуальність при затяжному перебігу захворювань для усунення можливих ускладнень у випадках відсутності комплексної етіотропної терапії.

Література

1. Астапов А.А. Микоплазменные инфекции / А.А. Астапов, Э.А. Мельникова, А.А. Зборовская // Медицинские новости. – 2000. – № 7. – С. 26-30.
2. Инфицированность больных воспалительными заболеваниями глотки и гортани ассоциацией микоплазмы и герпесвирусов (ВПГ и ВГЧ-6) / [Г.И.Гарюк, С.И.Кандзюба, Л.А.-Панченко и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2009. – № 2. – С. 25-30.
3. Белевитин А.Б. Диспансеризация военнослужащих с заболеваниями ЛОР-органов / А.Б. Белевитин, М.И. Говорун, Ф.А. Сыроежкин // Военно-медицинский журнал. – 2010. – № 11. – С. 4-7.
4. Хрянин А.А. Микоплазменная инфекция / А.А. Хрянин // Здоровье женщины. – 2008. – № 2(34). – С. 155-160.
5. Борхсениус С.Н. Микоплазмы. Молекулярная и клеточная биология, патогенность, диагностика / С.Н. Борхсениус, О.А.Чернова. – Л.: Наука, 1989. – 151 с.
6. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний / В.И.Покровский, С.В.Прозоровский, В.В.Малеев, И.С.Тартаковский. – Москва, 1995. – 271 с.
7. Микоплазмоз пневмония. Випадок з практики / [Ф.А. Звершановський та ін.] // Медицина транспорту України. – 2007. – № 1(21). – С. 68-71.
8. Шершнева Н.Н. Разработка иммуноферментной тест-системы для выявления антигенов *Mycoplasma pneumoniae* [Текст] / Н.Н. Шершнева, Л.Г. Горина // Журн. микробиол. – 2008. – № 4. – С. 83-85.
9. Васіна С.І. Роль мікоплазмо-герпесвірусної асоціації в розвитку гострих і хронічних ларингітів і найбільш значущі клініко-лабораторні критерії діагностики / С.І. Васіна, І.І. Кириченко, В.Г. Палій // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії: Матер. VIII з'їзду інфекціоністів України, 6-8 жовтня 2010 р., – Вінниця. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2010. – С. 116-117.
10. Панченко Л.О. Проблемні питання персистуючих змішаних мікоплазмо-герпесвірусних інфекцій у людини / Л.О. Панченко, І.І. Кириченко, С.І. Кандзюба // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 4. – С. 66-69.
11. Раковская И.В. Проблема микоплазмо-вирусных инфекций: автореф. дисс.... д-ра биол. наук. / И.В. Раковская. – Москва, 1990. – 51 с.

12. Фукс П.П. Биоценоотические аспекты взаимодействия вируса инфекционного ринотрахеита и микоплазм крупного рогатого скота / П.П. Фукс // Ветеринарная медицина: экономические, социальные и экологические проблемы: респуб. конф., 20-22 ноября 1990 г. : тез. докл. – Х., 1990. – С. 49.

13. Фукс П.П. Вирусно-микоплазменная патология генитальных и респираторных органов крупного рогатого скота (этиология, патогенез, диагностика): автореф. дисс.... д-ра вет. наук: / П.П. Фукс. – Казань, 1991. – 34 с.

MYCOPLASMA HOMINIS IN ASSOCIATION WITH HERPES SIMPLEX VIRUS: THE ROLE IN DEVELOPMENT OF ACUTE AND CHRONIC INFECTIOUS INFLAMMATORY DISEASES OF LARYNX

I.V. Korovayeva, N.H. Popova, I.I. Kyrychenko, L.O. Popova, I.M. Zvyaholska, L.O. Panchenko

SUMMARY. The impotent rule of Mycoplasma hominis and Herpes simplex virus association has been established in etiology of acute and chronic infectious inflammatory diseases of larynx especially in case of prolonged current.

Key words: *Mycoplasma hominis, Herpes simplex virus, acute and chronic laryngitis.*

Отримано 1.08.2011 р.

© Андрейчин М.А., Рябоконь Ю.Ю., 2012
УДК 616.36-002-031.63-036.12-085-032-036.8

М.А. Андрейчин, Ю.Ю. Рябоконь

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ HCV-ІНФЕКЦІЇ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ ПРЕПАРАТОМ L-АРГІНІНУ

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

При хронічній HCV-інфекції у більшості хворих реєструються біохімічні й інструментальні ознаки ендотеліальної дисфункції, що відіграє певну роль в активності гепатиту та формуванні позапечінкових проявів захворювання. У хворих на ХГС ознаки ендотеліальної дисфункції поєднуються з низьким вмістом L-аргініну в сироватці крові, що дає змогу обґрунтувати необхідність патогенетичної корекції виявлених порушень. Ефективним для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС є застосування L-аргініну (тивортин), що підтверджує зниження вмісту ендотеліну-1, підвищення вмісту нітритів у сироватці крові та відновлення показника реактивної гіперемії плечової артерії на тлі лікування.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ендотеліальна дисфункція, L-аргінін.

Актуальність HCV-інфекції обумовлена не лише значною розповсюдженістю та високим ризиком формування цирозу печінки, а й системністю уражень з розвитком позапечінкових (ПП) проявів захворювання [1]. Вважається, що в розвитку ПП уражень основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею [2, 3]. Провідною ланкою в патогенезі цих проявів є лімфотропність HCV, наслідком чого є зниження порогу активації В-лімфоцитів, клональна їх проліферація, продукція широкого спектру аутоантитіл, утворення імунних комплексів, змішаних кріоглобулінів, що створює субстрат імунопатологічних реакцій [2, 4].

Дисфункція ендотелію на сьогодні розглядається не лише як складова частина патологіч-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ного процесу, але й як первинний пусковий механізм розвитку багатьох захворювань, що в подальшому погіршує їх перебіг [5, 6]. На думку дослідників [4, 7, 8], ендотелій є активним нейроендокринним органом, дисфункція якого є обов'язковим компонентом патогенезу практично будь якого серцево-судинного, хронічного запального або аутоімунного захворювання. В патогенезі розвитку ендотеліальної дисфункції важливу роль відіграє пряме ураження судин. До факторів, що призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції, відносять депозицію імунних комплексів у стінці судин, наявність антинуклеарних цитоплазматичних автоантител та ін. [9, 10].

У сучасній літературі є лише невелика кількість робіт, що присвячені визначенню стану ендотелію у пацієнтів з хронічними гепатитами [11, 12]. Проте дослідження свідчать про наявність у таких хворих ендотеліальної дисфункції та залежність її від тяжкості хвороби. За даними авторів [11], у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки ознаки ураження ендотелію проявляються підвищенням кількості десквамованих ендотеліоцитів, рівня васкулоендотеліального фактора росту в плазмі крові та поєднуються з ознаками його дисфункції. При ХГС є чимало патогенетичних аспектів, що обумовлюють ураження ендотелію. З одного боку, певну роль відіграє розвиток HCV-асоційованого КГЕ-васкуліту – запального ураження дрібних судин, що пов'язане з відкладанням в їх стінці імунних депозитів, основою яких є криоглобуліни. З іншого боку, доведено можливість низького рівня реплікації HCV в деяких тканинах нелімфоїдного походження, в тому числі в ендотелії судин [13, 14].

Субстанції, що продукуються ендотеліальними клітинами, вельми різноманітні: фактори, що впливають на судинний тонус; модулятори клітинного росту; модулятори запальних реакцій; фактори, що беруть участь в гемостазі та тромболізісі. Ендотеліальні клітини специфічно реагують на різні молекулярні сигнали, виконують різноманітні функції, в тому числі транспортні, бар'єрні, беруть участь у метаболізмі позаклітинного матриксу, біосинтезі цитокінів, ангіогенезі, регулюють процеси згортання крові й агрегації тромбоцитів, судинний тонус й імунзапальні реакції. Порушення функції ендотелію, а саме дисбаланс між різними системами медіаторів ендотелію, свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції [15].

Ендотелій виконує вазорегулюючу функцію, синтезуючи вазодилататори, зокрема NO, та ва-

зоконстриктори, зокрема ендотелін-1, взаємовідносини між якими регулюють безпосередньо самі ендотеліальні клітини на рівні аутокринної регуляції [15]. При тривалому впливі уражуючих факторів (гіпоксія, токсини, імунні комплекси, медіатори запалення, гемодинамічне перевантаження та ін.) відбувається персистуюча активація з ураженням ендотеліальних клітин, що призводить внаслідок поступового виснаження їх компенсаторної здатності до патологічної відповіді й на звичайні стимули у вигляді тривалої вазоконстрикції, тромбоутворення, підсилення клітинної проліферації й інших ефектів активованого ендотелію, що мають різні клінічні маніфестації [16].

NO є надпотужним з відомих вазодилататорів, до того ж в судинах малого калібру він синтезується в більших концентраціях, ніж в крупних [17]. Низький вміст NO та обумовлений цим розвиток ендотеліальної дисфункції є одною з провідних ланок патогенезу багатьох патологічних станів [18]. Дефіцит NO може виникнути як результат зниження його синтезу або підвищення окислативної інактивації в нітрит, нітрат або пероксинітрат [19]. Зниження синтезу NO призводить до вазоконстрикції, вільно радикального ушкодження мембран клітин, зниження протипухлинної та протиінфекційної активності імунної системи. При прогресуванні ендотеліальної дисфункції відбуваються зміни, що характеризуються підвищенням судинного тону, протромботичного стану, запальної активності лейкоцитів з подальшим проникненням їх в судинну стінку; гладком'язові клітини мігрують й проліферують, збільшується судинна проникність [20]. Запальний процес може призвести до персистуючого ураження тканин внаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції [21]. На думку дослідників [22], як запалення, так й оксидативний стрес є ключовими факторами розвитку ураження судин ще за відсутності маніфестації клінічних проявів захворювання.

Єдиним субстратом для синтезу NO є L-аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) – відносно незамінна амінокислота, особливо в умовах патології [19, 23]. L-аргінін гідроксильється до L-гідрокси-аргініну з подальшим окисленням до NO й L-цитруліну. NO дифундує в гладком'язові клітини судин, активує гуанілатциклазу та індукує циклічний гуанозин-3',5'-монофосфат-пов'язане розслаблення гладком'язових клітин шляхом активації гуанозин-3',5'-монофосфат-залежної протеїнкінази з подальшим фосфорилуванням калієвих каналів, зниженням рівня іонів

кальцію в цитозолі клітин та деполяризацією легких ланцюгів міозину [24]. Цей процес має назву ендотелійзалежної вазодилатації, що є основою регуляції регіонального кровоплину [25].

Наявність та прогресування ендотеліальної дисфункції є предиктором необхідності більш агресивної або комбінованої медикаментозної терапії [26]. Включення до патогенетичної терапії засобів, що здатні зменшити ендотеліальну дисфункцію, сприяє поліпшенню перебігу захворювання [27].

Перспективним напрямком в корекції ендотеліальної дисфункції є застосування L-аргініну. Шлях L-аргінін→NO відіграє головну роль у підтримці нормальної ендотеліальної функції, а саме в підтримці нормального артеріального тиску, функції міокарду, запальної відповіді, апоптозу та захисті від вільно радикального ураження [28-30]. При запальних процесах, зокрема при інфекційних захворюваннях, ендегенний синтез L-аргініну не забезпечує фізіологічні потреби [31].

Виявлена в наших попередніх дослідженнях [32] ендотеліальна дисфункція у хворих на ХГС та більша її виразність при розвитку ПП проявів підтверджує клініко-патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічної HCV-інфекції. Тому зазначене вище обумовило напрямок патогенетичної корекції порушень функції ендотелію у цих хворих із застосуванням L-аргініну (тивортин).

Мета роботи – визначити стан ендотелійзалежної функції у хворих на хронічну HCV-інфекцію та оцінити ефективність застосування L-аргініну (тивортин) в корекції виявлених порушень.

Пацієнти і методи

В дослідження було включено 78 хворих на ХГС: чоловіків – 43, жінок – 35. Вік хворих в середньому склав $(41,7 \pm 1,3)$ року. Тривалість ХГС з моменту підтвердження діагнозу склала $(4,0 \pm 0,5)$ року. Всі пацієнти включені в дослідження за інформованою згодою.

В динаміці патогенетичного лікування обстежено 42 хворих на ХГС, які були розділені на групи: I група – 18 хворих, які додатково до патогенетичного лікування отримали курс терапії L-аргініном (тивортин) по 100 мл щоденно внутрішньовенно протягом 7-10 днів, потім пероральний прийом тивортину аспартату по 5 мл 4 рази в день протягом 2-х тижнів; II – група – 24 пацієнти, які лікувалися лише базисними засобами.

Спектрофотометричним методом визначали вміст криоглобулінів, нітритів, L-аргініну в сироватці крові. Методом ІФА визначали кількісний вміст ендотеліну-1

в сироватці крові за методикою, запропонованою виробником (DRG, USA). Контрольну групу склали 15 здорових осіб. Спеціальні лабораторні дослідження проведені в ЦНДЛ ЗДМУ (завідувач – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

Функціональний стан судинної системи визначали згідно з рекомендаціями Міжнародної робочої групи з вивчення реактивності плечової артерії [33] до та після тимчасової оклюзії артерії манжеткою тонометра за допомогою лінійного датчику з частотою 12 МГц на апараті "MyLab50 CV" (Esaote, Італія). Згідно загальноприйнятим стандартам, нормальна реакція артерії відповідає збільшенню діаметра артерії після оклюзії більше ніж на 10 %. УЗД судин проведено асистентом кафедри сімейної медицини ЗДМУ к.мед.н. Колесником М.Ю.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0».

Результати досліджень та їх обговорення

За результатами проведених досліджень ознаки ендотеліальної дисфункції виявлялися у більшості хворих на ХГС. Так, біохімічні ознаки, а саме зниження вмісту нітритів та/або збільшення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові відзначено у 49 (62,8 %) пацієнтів. За даними УЗД плечової артерії наявність ендотеліальної дисфункції підтверджено у 44 (56,4 %) хворих на ХГС. В середньому, вміст нітритів, що є стабільними метаболітами NO, та показник реактивної гіперемії плечової артерії у хворих на ХГС були нижче ($p < 0,01$), а вміст ендотеліну-1 в сироватці крові вище ($p < 0,01$), ніж у здорових осіб. Крім того, у хворих на хронічну HCV-інфекцію ознаки ендотеліальної дисфункції поєднувалися з низьким рівнем в сироватці крові L-аргініну, що є субстратом для синтезу оксиду азоту (табл. 1).

Результати дослідження свідчать, що за наявності біохімічних ознак ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС (49 пацієнтів) виразність цитолітичного синдрому була вище ($p < 0,05$), ніж у хворих на ХГС з незмінними показниками вмісту нітритів й ендотеліну-1 (29 пацієнтів) в сироватці крові: активність АлАТ склала $(2,15 \pm 0,17)$ проти $(1,63 \pm 0,19)$ ммоль/(год×л). Взаємозв'язок між виразністю ендотеліальної дисфункції та цитолітичного синдрому підтверджує наявність прямого корелятивного зв'язку середньої сили між вмістом ендотеліну-1 та активністю АлАТ у сироватці крові ($r = 0,38$, $p < 0,05$).

Таблиця 1

Показники ендотеліязалежної функції та вмісту L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди (n=15)	Хворі на ХГС (n=78)
Нітроти, мкмоль/л	0,028±0,001	0,024±0,001*
Ендотелін-1, нг/мл	0,916±0,040	1,040±0,019*
Реактивна гіперемія, %	> 10	8,05±1,21
L-аргінін, мкмоль/л	140,15±7,32	100,76±7,71*

Примітка. * - різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,01$).

Зафіксовано також певні закономірності виразності дисфункції ендотелію залежно від наявності окремих позапечінкових проявів ХГС. Серед обстежених хворих виявлялися такі позапечінкові прояви: змішана кріоглобулінемія (КГЕ) (52–66,7 %); клінічні ознаки КГЕ-синдрому, а саме поєднання астеновегетативних проявів з артралгіями (28–35,9 %), судинною пурпурою (19–24,4 %); геморагічний васкуліт (14,1 %); ураження нирок (5,1%); ураження щитоподібної залози (16,7 %); цукровий діабет 2-го типу (8,9 %); червоний плоский лишай (7,7 %); сухий синдром (8,9 %);

периферична полінейропатія (2,6 %); синдром Рейно (2,6 %); В-клітинна неходжкінська лімфома (1,3 %); пізня шкірна порфірія (1,3 %) тощо. Аналіз параметрів ендотеліальної дисфункції показав найвищий вміст ендотеліну-1 в сироватці крові хворих на ХГС з наявністю клінічних проявів геморагічного васкуліту, асоційованого з КГЕ, що в середньому склав ($1,115 \pm 0,025$) нг/мл й був вищим за відповідний показник хворих на ХГС з наявністю лише лабораторних ознак змішаної КГЕ та показника пацієнтів з ХГС, які не мали позапечінкових проявів захворювання (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст ендотеліну-1 в сироватці крові хворих на ХГС залежно від позапечінкових проявів ($M \pm m$)

Група	Ендотелін-1, нг/мл
Здорові люди (n=15)	0,916±0,040
Хворі на ХГС без клініко-лабораторних ознак позапечінкових проявів (n=16)	0,988±0,041
Хворі на ХГС з наявністю лише біохімічних ознак змішаної КГЕ (n=14)	1,025±0,035*
Хворі на ХГС з клінічними проявами геморагічного КГЕ – васкуліту (n=11)	1,115±0,025*..***
Хворі на ХГС з поєднанням клініко-лабораторних ознак змішаної КГЕ та цукрового діабету 2-го типу (n=7)	1,129±0,038*..***

Примітки: * – різниця достовірна ($p < 0,05-0,01$) порівняно зі здоровими людьми; ** – порівняно з хворими на ХГС без позапечінкових проявів; *** – порівняно з хворими на ХГС з наявністю лише біохімічних ознак змішаної КГЕ.

Виявлені в нашому дослідженні зміни функціонального стану ендотелію, виразність яких пов'язана з активністю гепатиту та появою позапечінкових проявів захворювання, свідчать про значну роль ендотеліальної дисфункції в перебігу хронічної HCV-інфекції. Ступінь ендотеліальної дисфункції за рівнем підвищення ендотеліну-1 в сироватці крові, за результатами наших досліджень, виявився найбільш інформативним у відображенні особливостей перебігу ХГС. Відомо, що ендотелін-1 належить до факторів, синтез яких в нормальних фізіологічних умовах практично не відбувається, проте різко підвищується при стимуляції ендотелію [34]. Дані сучасної літератури

підтверджують, що при порушенні ендотеліязалежної вазодилатації рівень ендотеліну-1 в крові корелює зі ступенем ураження судин і тяжкістю клінічного стану хворих [15, 35].

Ендотеліальна дисфункція є ранньою патофізіологічною ознакою й незалежним предиктором несприятливого прогнозу при багатьох захворюваннях [36], що обумовлює необхідність своєчасної її корекції. В патогенетичному лікуванні хворих з патологією печінки актуальним є застосування засобів на основі природних метаболічних сполук, зокрема L-аргініну. В багатьох експериментальних та клінічних дослідженнях доведено, що введення L-аргініну – субстрату для синтезу

NO – може зменшити прояви ендотеліальної дисфункції [37, 38]. Введення L-аргініну може не лише потенціювати синтез NO, а й підвищувати біоактивність NO за рахунок прямої антиоксидантної дії, стимулювати виділення гістаміну, що доповнює вазодилататорний ефект та знижує активність норадреналіну, сприяючи дії ендогенних вазодилататорів, зокрема NO [38, 39]. Ефективність L-аргініну залежить від початкового стану ендотелію [40, 41], а саме за наявності ендотеліальної дисфункції ефект є більш вираженим.

У дослідженні ми порівняли динаміку змін показників ендотеліальної функції у хворих на ХГС, які додатково до базисного лікування отримали курс терапії L-аргініном (I група), та пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією, що лікувалися лише базисними засобами (II група). Всі ці хворі мали біохімічні та інструментальні ознаки дисфункції ендотелію, були зіставними за наявністю позапечінкових проявів, віком, статтю, тривалістю захворювання.

За результатами наших досліджень, включення L-аргініну (тивортин) до патогенетичного лікування призводило до насичення сироватки крові основним субстратом для синтезу оксиду азоту та сприяло відновленню функції ендотелію, що підтверджувала позитивна динаміка змін показників ендотеліальної функції. Так, у пацієнтів I групи достовірно ($p < 0,05$) підвищився вміст нітритів у сироватці крові, порівняно з відповідним показником до лікування. Одночасно відзначено зменшення рівня ендотеліну-1 в сироватці крові ($p < 0,05$) у хворих на тлі лікування L-аргініном, вміст якого на момент завершення лікування статистично не відрізнявся від аналогічного показника здорових людей. Відновлення вазомоторної функції ендотелію підтверджує збільшення показника реактивної гіперемії плечової артерії після лікування L-аргініном, який на момент завершення терапії був вищим за 10 % (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка змін показників ендотеліальної функції та вмісту L-аргініну в сироватці крові хворих на ХГС залежно від лікування ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ХГС I групи (n=18)		Хворі на ХГС II групи (n=24)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Нітрити, мкмоль/л	0,017±0,002	0,030±0,002*	0,018±0,003	0,021±0,002
Ендотелін-1, нг/мл	1,093±0,035	0,913±0,029*	1,107±0,037	1,045±0,031*
Реактивна гіперемія, %	4,3±0,5	13,9±1,2*	4,6±0,7	5,8±0,9
L-аргінін, мкмоль/л	94,62±6,94	131,85±7,28*	91,54±6,86	107,32±7,11

Примітка. * – різниця достовірна ($p < 0,05-0,01$) порівняно з показником до лікування.

Крім поліпшення показників функції ендотелію у хворих на ХГС на тлі лікування L-аргініном відбулося зменшення ($p < 0,01$) виразності цитолітичного синдрому. На момент завершення курсу лікування у пацієнтів I групи активність АлАТ в сироватці крові склала ($1,31 \pm 0,17$) проти ($2,43 \pm 0,18$) ммоль/(л×год) до початку лікування. На відміну від хворих на ХГС, які отримали додатково лікування L-аргініном, у пацієнтів II групи зафіксована тільки тенденція до зменшення активності цього ферменту ($p > 0,05$), яка на момент завершення базисного лікування склала ($1,90 \pm 0,15$) проти ($2,30 \pm 0,17$) до початку лікування. Крім того, порівняння цього показника на момент завершення терапії показало нижчу його активність у пацієнтів I групи, ніж у хворих на ХГС II групи ($p < 0,05$).

В ряді експериментальних досліджень продемонстрована здатність L-аргініну до цитопротективного ефекту. L-аргінін призводить до підвищення артеріального кровотоку в печінці, зменшує венозний опір в системі портальної вени, нормалізує печінкову мікроциркуляцію та лімфовідтік, запобігаючи гіпоксії гепатоцитів. Завдяки здатності до стимуляції печінкового кровоплину й впливу на цитохром P450, L-аргінін сприяє збереженню та відновлюванню детоксикаційної функції печінки [42, 43]. Крім того, L-аргінін здатний пригнічувати процеси вільнорадикального окислення та зменшувати інтенсивність фіброзотворення за рахунок пригнічення L-аргініном нуклеарного фактора та фактора некрозу пухлини [42, 43].

Наводимо клінічне спостереження.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

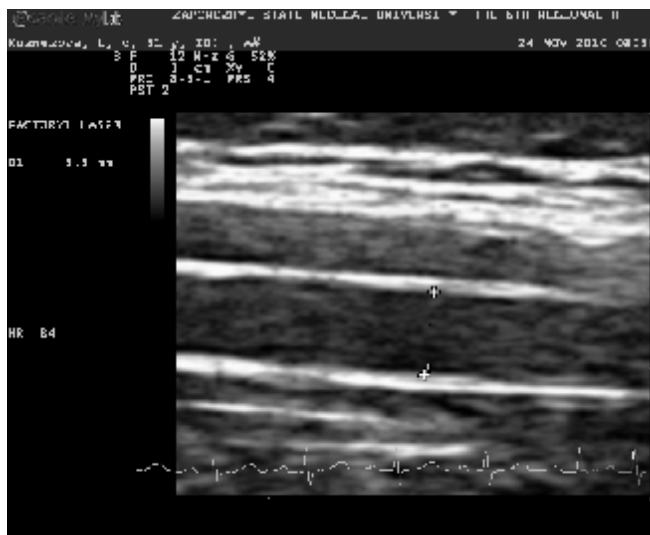
Хвора К., 1979 р.н., діагноз ХГС вперше був встановлений в травні 2009 р. При первинному зверненні до гепатологічного центру стало відомо, що протягом останнього року пацієнтка відзначала слабкість, зниження працездатності, швидку втомлюваність, зниження апетиту, появу псоріатичних елементів на шкірі гомілок. При огляді було відзначено крайову субіcterичність склер, збільшення розмірів печінки до +1 см, що було підтверджено результатами УЗД органів гепатобіліарної системи. При біохімічному дослідженні крові показники білірубину та тимолової проби не були змінені, активність АлАТ у сироватці крові склала 2,0 ммоль/(л×год). В гемограмі відзначено лейкопенію до $3,7 \times 10^9/\text{л}$, лімфоцитоз 44 %. При обстеженні на маркери вірусних гепатитів було виявлено методом ІФА anti-HCV, методом ПЛР – HCV-RNA, 2a генотип, вірусне навантаження склало $1,9 \times 10^7$ копій/мл. Хворій були призначені гепатопротектори та запропоновано дообстеження для вирішення питання щодо проведення противірусної терапії.

У 2010 р. при обстеженні щитоподібної залози було діагностовано аутоімунний тиреоїдит. Вміст у сироватці крові тиреотропного гормону склав 7,9 мІU/л (референтні значення 0,3-4,0), вільного трийодтироніну – 3,48 pg/ml (референтні значення 1,4-4,2), вільного тироксину – 1,08 pg/ml (референтні значен-

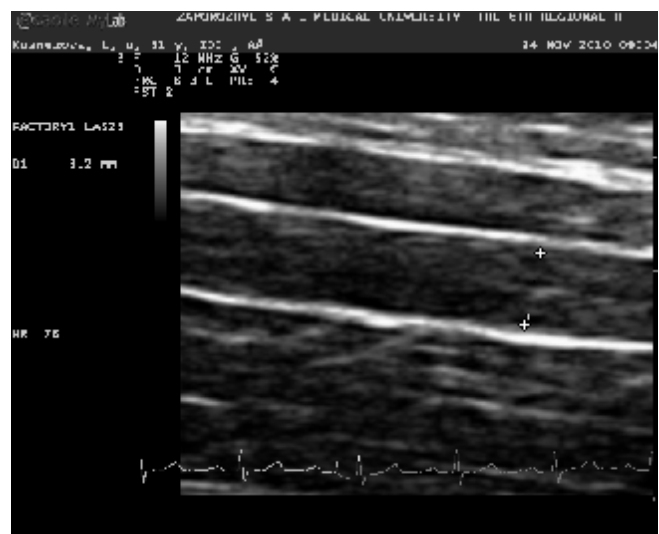
ня 0,8-2,0), антитіл до тиреоїдної пероксидази – 51,62 IU/ml (в нормі <40), антитіл до тиреоглобуліну – 884,02 IU/ml (в нормі <125). При УЗД щитоподібної залози відзначені ознаки, що характерні для аутоімунного тиреоїдиту. З цього приводу в подальшому хвора лікувалася у ендокринолога.

При обстеженні в жовтні 2011 р. активність АлАТ в сироватці крові склала 2,3 ммоль/(л×год), за результатами фібротесту виявлено стадію фіброзу печінки F 1, активність А 1.

При додатковому обстеженні було виявлено наявність біохімічних ознак змішаної КГЕ, рівень кріокриту склав 2,65 од (референтні значення <1,8 од.). Визначення біохімічних показників функції ендотелію показало наявність ендотеліальної дисфункції: збільшення в сироватці крові вмісту ендотеліну-1 до 1,102 ng/ml та зниження вмісту нітритів до 0,022 мкМ/л. Вміст L-аргініну склав лише 95,95 мкмоль/л. За результатами УЗД плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією підтверджено порушення ендотеліозалежної функції. Порушення вазомоторної функції ендотелію характеризувалося як патологічна вазоконстрикція, коли замість реактивного збільшення діаметру артерії після декомпресії відбувалася вазоконстрикція до -3 % від діаметра артерії до проведення тимчасової оклюзії (мал. 1).



А



В

Мал. 1. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) у хворой К. до лікування.

З метою корекції ендотеліальної дисфункції хвора отримала курс лікування L-аргініном (тивортин), який був призначений по 100 мл внутрішньовенно щоденно протягом 10 днів, потім тивортин аспартат перорально по 5 мл 4 рази на добу протягом 2 тижнів.

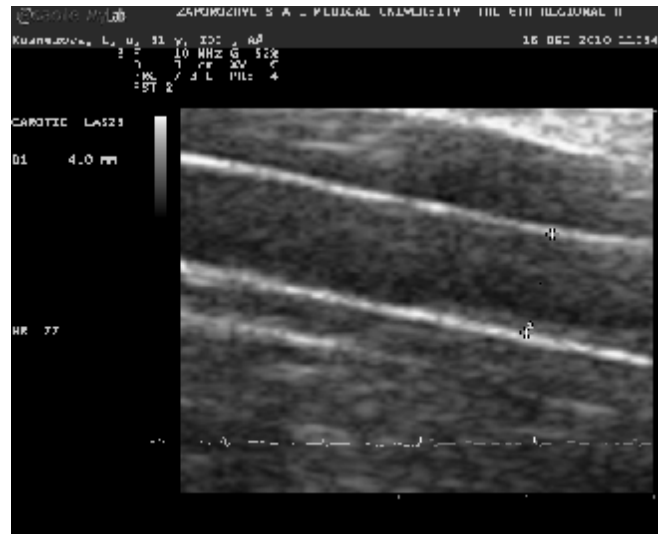
Після лікування тивортином відзначено насичення сироватки крові L-аргініном до 127,39 мкмоль/л й покращення біохімічних та інструментальних показників ендотеліальної функції, а саме зменшення вмісту ендотеліну-1 до 0,835 ng/ml і підвищення

вмісту нітритів до 0,030 ммоль/л. УЗД плечової артерії показало відновлення вазомоторної функції ен-

дотелію – реактивне збільшення діаметра артерії після декомпресії складо 17,6 % (мал. 2).



А



В

Мал. 2. Діаметр плечової артерії в стані спокою (А) та на тлі реактивної гіперемії (В) хворої К. після лікування L-аргініном (тивортин).

Позитивні зміни функціонального стану ендотелію судин супроводжувалися й позитивною динамікою активності АлАТ у сироватці крові ($2,3 > 1,4$ ммоль/ (год×л) та зменшенням рівня кріокриту до 2,1 од.

Отже, на тлі лікування L-аргініном (тивортин) встановлено насичення ним сироватки крові, зменшення вмісту ендотеліну-1 та підвищення рівня нітритів, а також збільшення показника реактивної гіперемії плечової артерії. Лікування також призвело до зменшення виразності синдрому цитолізу печінкових клітин.

Висновки

1. Ендотеліальна дисфункція реєструється більш ніж у половини хворих на ХГС та відіграє певну роль в активності гепатиту та формуванні позапечінкових проявів захворювання.

2. У хворих на ХГС ознаки ендотеліальної дисфункції поєднуються із низьким вмістом L-аргініну в сироватці крові.

3. Ефективним для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ХГС є застосування L-аргініну (тивортин), що підтверджує зниження вмісту ендотеліну-1, підвищення вмісту нітритів у сироватці крові та відновлення показника реактивної гіперемії плечової артерії на тлі лікування.

Література

1. Крель П.Е. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / П.Е. Крель, О.Д. Цинзерлинг // Терапевт. архив. – 2009. – № 11. – С. 63-68.
2. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F.G. De Rosa // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.
3. Zuckerman E. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha / E. Zuckerman, D. Keren, G. Slobodin // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27. – P. 2172-2178.
4. Crovatto M. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus / M. Crovatto, F. Zorat, E. Pussini // Haematologica. – 2000. – Vol. 85, N 4. – P. 356-361.
5. Widlansky M.E. The clinical implications of endothelial dysfunction / M.E. Widlansky, N. Gokce, J.F. Keaney // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 1149-1160.
6. Vita J.A. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? / J.A. Vita, J.F. Keaney // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 640-642.
7. Кароли Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией / Н.А. Кароли, Е.Е. Орлова, А.П. Ребров // Клин. медицина. – 2006. – № 7. – С. 28-31.
8. Hebbar M. Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis / M. Hebbar, J.-P. Peyrat, L. Hornez // Arthr. Rheum. – 2000. – Vol. 43. – P. 889-893.
9. Ребров А.П. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите / А.П. Ребров, О.В. Инамова // Терапевт. архив. – 2004. – № 5. – С. 79-85.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

10. Navarro M. Antiendothelial antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance / M. Navarro, R. Cervera, J. Font // *Lupus*. – 1997. – Vol. 6. – P. 521-526.
11. Щекотова А.П. Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А.П. Щекотова, В.В. Щекотов, И.А. Булатова // *Клин. лаб. диагностика*. – 2009. – № 10. – С. 24-26.
12. Виноградов Н.А. Синтез оксида азота и эндокринная система при вирусных гепатитах различной этиологии / Н.А. Виноградов // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2004. – № 1. – С. 74.
13. Gumber S.C. Hepatitis C: a multifaceted disease: review of extrahepatic manifestations / S.C. Gumber, S. Chopa // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 123. – P. 615-620.
14. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // *Leukemia Lymphoma*. – 2003. – Vol. 44. – P. 1112-1113.
15. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации, функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В.Н. Титов // *Клин. лаб. диагностика*. – 2009. – № 2. – С. 3-16.
16. Бобкова И.Н. Роль эндотелиальной дисфункции сосудов с мочой в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции / И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, В.В. Рамеев // *Терапевт. архив*. – 2005. – № 6. – С. 92-96.
17. Vaziri N.D. Increased nitric oxide inactivation by reactive oxygen species in lead-induced hypertension / N.D. Vaziri, K. Liang, Y. Ding // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 56. – P. 1492-1498.
18. Brunner H. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / H. Brunner, J.R. Cockcroft, J. Deanfield // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 233-246.
19. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / М.А. Трещинская // *Укр. мед. часопис*. – 2011. – № 5. – С. 97-109.
20. Loscalzo J. L-arginine and atherothrombosis / J. Loscalzo // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134. – P. 2798-2800.
21. Marchesi C. Role of the rennin-angiotensin system in vascular inflammation / C. Marchesi, P. Paradis, E.L. Schiffrin // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol. 29. – P. 367-374.
22. Csiszar A. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappa B / A. Csiszar, M. Wang, E.G. Lakatta // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105. – P. 1333-1341.
23. Tousoulis D. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis clinical perspective / D. Tousoulis, R.H. Boger, C. Antoniadou // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 4. – P. 274-283.
24. Tang K.M. Regulator of protein signaling-2 mediates vascular smooth muscle relaxation and blood pressure / K.M. Tang, R.P. Wang, P. Lu // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1506-1512.
25. Deanfield J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285-1295.
26. Heitzer T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2673-2678.
27. Suessenbacher A. Association of improvement of brachial artery flow-mediated vasodilatation with cardiovascular events / A. Suessenbacher, M. Frick, H.F. Alber // *Vasc. Med.* – 2006. – Vol. 11. – P. 239-244.
28. Lyons C.R. The role of nitric oxide in inflammation / C.R. Lyons // *Adv.* – 1995. – Vol. 60. – P. 323-371.
29. Brune B. The role of nitric oxide in cell injury / B. Brune, U.K. Messmer, K. Sandau // *Toxicol. Lett.* – 1995. – Vol. 82-83. – P. 233-237.
30. Wink D.A. Nitric oxide protects against cellular damage by reactive oxygen species / D.A. Wink, J.A. Cook, R. Pacelli // *Toxicol. Lett.* – 1995. – Vol. 82-83. – P. 221-226.
31. Morris C.R. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease / C.R. Morris, G.J. Kato, M. Poljakovic // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294. – P. 81-90.
32. Рябоконь Ю.Ю. Стан ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії у хворих з позапечінковими проявами хронічного гепатиту С / Ю.Ю. Рябоконь, М.А. Андрейчин, М.Ю. Колесник // *Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (19-20 травня 2011 року, м. Суми)*. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. – С. 51-52.
33. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк // *Реальное время*. – Изд. 2-е, доп. и перераб. – Москва, 2003. – 324 с.
34. Малеев В.В. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев, А.М. Поляков, О.С. Астрина // *Инфекционные болезни*. – 2009. – №1. – С. 11-15.
35. Пхакадзе О.Г. Вміст оксиду азоту і ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на цукровий діабет 1 типу з різними стадіями діабетичної нефропатії / О.Г. Пхакадзе // *Ендокринологія*. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 220-226.
36. Perez-Vizcaino F. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols / F. Perez-Vizcaino, J. Duarte, R. Andriantsitohaina // *Free Radic. Res.* – 2006. – Vol. 40. – P. 1054-1065.
37. Wu G. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond / G. Wu, S.M. Morris // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 336. – P. 1-17.
38. Zweier J.L. Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems / J.L. Zweier, A. Samouilov, P. Kuppusamy // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1999. – Vol. 1411. – P. 250-262.
39. Vasquez-Vivar J. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors / J. Vasquez-Vivar, B. Kalyanaraman, P. Maratsek // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 95. – P. 9220-9225.
40. Bai Y. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a metaanalysis of randomized controlled trials / Y. Bai, L. Sun, T. Yang // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89. – P. 77-84.
41. Boger R.H. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease / R.H. Boger, S.M. Bode-Boger, W. Thiele // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 1336-1344.
42. Ijaz S. The effect of consecutively larger doses of L-arginine on hepatic microcirculation and tissue oxygenation in hepatic steatosis / S. Ijaz, M.C. Winslet, A.M. Seifalian // *Microvascular Research*. – 2009. – Vol. 78. – P. 206-211.
43. Leung T.M. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis / T.M. Leung // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2008. – Vol. 89. – P. 241-250.

**ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
IN THE CURRENT CHRONIC HCV-
INFECTION AND ITS CORRECTION BY
PREPARATION L-ARGININE**

M.A. Andreychyn, Yu.Yu. Ryabokon

SUMMARY. In work indicators an endotheliumdependent function of endothelium at patients with chronic hepatitis C are studied. Signs of endothelial dysfunction are registered at the majority patients with chronic HCV-infection, and play a part in activity of hepatitis and formation of extrahepatic implications of disease. At patients with chronic

hepatitis C signs of endothelial dysfunction are combined with the low maintenance of a L-arginine, that has allowed to prove necessity of pathogenetic correction of the taped disturbances. For correction of endothelial dysfunction L-arginine application (Tivortin) is effective that confirms depression of the maintenance of endothelin-1, rising of the maintenance of nitrites in blood serum and restoration of an indicator of a reactive hyperemia of a humeral artery against treatment.

Key words: chronic hepatitis C, endothelial dysfunction, L-arginine.

Отримано 29.12.2011 р.

© Волянський А.Ю., 2012
УДК 576.851.47.078.39

А.Ю. Волянський

**ЦИТОКІНОВА РЕАКЦІЯ ОРГАНІЗМУ У
ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ**

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», Харків

Проаналізовано стан проблеми вакцинопрофілактики в Україні та означено перспективу розробки вітчизняних імунобіологічних препаратів. Виявлено прямі та опосередковані взаємозв'язки між рівнем поствакцинальних специфічних антитіл, терміном їх перебування в крові вакцинованих і ступенем прояву цитокінової реакції. Доведено, що суттєве підвищення продукції ІЛ-1, ІЛ-2 та ІЛ-15 призводять до активації макрофагально-фагоцитарної ланки специфічного імунітету, Т- та В-лімфоцитів. Означено також роль ІЛ-10 як регулятора про- та протизапальних процесів. Формування клітин специфічної імунологічної пам'яті у поствакцинальному періоді пов'язано з продукцією ІЛ-15 та ІЛ-21, що може бути використано в якості маркеру-індикатора напруженості формування стійкого імунітету.

Ключові слова: вакцини, цитокіни, специфічна профілактика, Т- і В-лімфоцити.

За теперішнього часу захворюваність і смертність від інфекційних та неінфекційних хронічних соматичних хвороб у світі потребує постійного удосконалення вакцинопрофілактики. Це

диктується неухильним зростанням числа захворюєлих серед щеплених, підвищенням дитячих інфекцій в осіб, старших за 18 років, збільшенням числа ускладнень після перенесених захворювань, швидким згасанням вакцинального імунітету з віком, проблематичністю створення напруженого імунітету у літніх осіб. Ефективна боротьба з інфекціями потребує не тільки документального 95%-го охоплення вакцинацією, але і фактичного досягнення захищеності від інфекцій більше 95 % населення, оскільки слабкий імунітет і вразливість до інфекційних захворювань створює нішу для циркуляції збудників і слугує джерелом розвитку епідемій та пандемій [1, 2].

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває питання підвищення ефективності вакцинопрофілактики, що має бути досягнуто шляхом конструювання високоімуногенних та неореактогенних багатокомпонентних вакцинних препаратів, а також примусового включення імунних регуляторних механізмів у формування повноцінного довготривалого поствакцинального імунітету. На шляху вирішення такого завдання уявляється

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

важливим вивчення поствакцинального процесу, який охоплює всі регуляторні системи організму, а також характеру імунних перебудов у поствакцинальному періоді в залежності від компонентності та властивостей антигенів вакцинних препаратів. Виходячи з цього, метою даного дослідження було виявлення зв'язку між рівнем поствакцинальних антитіл (АТ), тривалістю їх перебування у крові та цитокіновою реакцією організму при щепленнях різними типами вакцин.

Відомо, що у розвитку гуморальних і клітинних імунних реакцій та формуванні клітин пам'яті дуже важливу роль відіграють цитокіни. Під їх впливом відбуваються процеси гемопоєзу та лімфоцитопоезу, вони беруть участь у підтриманні пулу антигенреактивних лімфоцитів, контролюють та регулюють процеси формування Т-цитотоксичних клітин та антитілопродуцентів, переключення синтезу імуноглобулінів з одного класу на інший. Цитокіни є обов'язковими учасниками імунозапальної реакції, а також незамінними факторами розвитку повноцінної імунної відповіді. Такі цитокіни, як ІЛ-1 (прозапальний цитокін), є ко-стимуляторами Т-хелперів, разом з антигеном запускають їх до проліферації, збільшують експресію на клітинах рецептору до ІЛ-2 та його продукцію лімфоцитами. ІЛ-1 також є кофактором активації та проліферації В-клітин.

ІЛ-2 стимулює проліферацію Т-хелперів (Th0) та їх диференціювання у Th1 та Th2, цитотоксичні клітини, сприяє підтриманню пулу Т-загальних лімфоцитів (CD3⁺-клітин). Під впливом ІЛ-2 В-лімфоцити диференціюються у плазматичні клітини.

ІЛ-10 належить до багатофункціональних цитокінів. Він здатен пригнічувати процеси активації Т-лімфоцитів та їх ефекторні функції, є протизапальним цитокіном.

ІЛ-15 являє собою головний гомеостатичний цитокін для Т-клітин пам'яті [3-5], стимулятор Т-клітинної проліферації, комітоген диференціювання активованих В-лімфоцитів [6].

ІЛ-21 є важливим фактором підтримання імунної пам'яті. Продукується виключно Т-клітинами пам'яті. Наївні та активовані CD4⁺-клітини даний цитокін не виробляють [5].

ТФРβ пригнічує проліферацію Т-лімфоцитів та формування Т-кілерів, розвиток запальної реакції за рахунок пригнічення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ін.).

ІНФγ сприяє диференціюванню Th0-клітин у Th1-клітини, є необхідним для визрівання Т-цитотоксичних лімфоцитів. У В-клітин ІНФγ викликає

переключення синтезу імуноглобулінів на IgG2 та IgG3, посилює продукцію клітинами ІЛ-2.

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження була сироватка крові 4-х основних груп пацієнтів, імунізованих різними типами вакцин: дифтерійно-правцевим анатоксином (АДП-М) (18-річні підлітки, щеплені раніше за віком – 40 осіб), вакциною проти кору (діти віком 6 років, щеплені раніше у віці 12 місяців – 46 осіб), протистафілококовою вакциною (молоді люди віком 20-24 роки – 50 осіб), грипозною вакциною «Інфлювак» в період епідемічного підйому захворюваності на грип (вересень-жовтень) (молоді люди віком 20-25 років – 100 осіб). Всі пацієнти були включені до протоколу досліджень поствакцинальних реакцій і ускладнень після щеплень не мали.

Вивчення вмісту специфічних АТ у сироватці крові вакцинованих пацієнтів проводилося через 1 міс., 6 міс. та 1 рік після введення препаратів. Дослідження вмісту цитокінів у сироватці крові щеплених пацієнтів здійснювалося через 7 днів, 1 міс., 3 міс. та 1 рік після вакцинації.

Рівень напруженості протидифтерійного та проти-правцевого імунітету визначався в РПГА з використанням еритроцитарних діагностиків (дифтерійного та правцевого) антигенних рідких (АТВТ «Біомед» ім. І.І. Мечникова, Москва, Росія). Захисним для дифтерії вважали титр 1:40 (при активності діагностикому 1:3200) і вищий, для правця – 1:20 (при активності діагностикому 1:1280) і вищий. Вміст у сироватці крові специфічних протикорових АТ визначали в РПГА з використанням еритроцитарного діагностикому (ДПВБП НДІЕМ ім. Пастера, СПб, Росія). Рівень напруженості протикорового імунітету визначали за допомогою твердофазного ІФА з використанням тест-систем «Векто-корь-IgG-стрип» (с. Кольцово Новосибірської обл., Росія) та НДІЕМ ім. Пастера (СПб, Росія).

Рівень протигрипозних АТ до гемаглютиніну вірусу А (H1N1) визначали в РПГА (реакції гальмування гемаглютинації) [7]. Титр антитіл до вірусів грипу А (H3N2) та В не визначали, оскільки у більшості досліджуваних осіб (73 та 86 % відповідно) він до вакцинації визначався у захисних кількостях – >1:40. Частка осіб, які до вакцинації мали АТ до вірусу грипу А (H1N1) у захисному титрі (1:40), становила 21%.

З метою видалення неспецифічних інгібіторів гемаглютинації, які можуть міститись у досліджуваних сироватках, перед здійсненням аналізу всі зразки оброблялися нейрамінідазою холерних вібріонів, що, не впливаючи на специфічні антитіла, руйнує інгібітори гемаглютинації до вірусів грипу А у сироватках людини і тварин.

Після видалення неспецифічних інгібіторів готували двократні розведення сироваток у лунках плексигла-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

сового планшету, починаючи з 1:10 до 1:640 і вище в об'ємі 0,2 мл. До кожного розведення сироватки додавали 0,2 мл робочої дози антигену (4 АО). Суміш перемішували у шейкері при кімнатній температурі і залишали при $T = (20 \pm 2)^\circ\text{C}$ на 30 хв, потім у кожному лунку додавали 0,4 мл 1 % суспензії курячих еритроцитів. Суміш повторно перемішували у шейкері, залишали при $T = (20 \pm 2)^\circ\text{C}$ на 40-45 хв (до осідання еритроцитів у контролі), після чого враховували результати реакції. За наявності специфічних антитіл у сироватці спостерігалася гальмування аглютинації еритроцитів. За титр сироватки брали граничне розведення, що викликало повне гальмування гемаглютинації.

Гальмування гемаглютинації вказує на відповідність типу антигену і взятій сироватки; відсутність гальмування гемаглютинації свідчить про невідповідність типу взятій сироватки. Препарат вважали специфічним, якщо він не реагував в РГГА з гетерологічною сироваткою.

Концентрацію ІЛ-1 α , ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21, ТФР β та ІНФ γ у зазначені терміни після вакцинації досліджували методом твердофазного ІФА, використовуючи набори ЗАТ «Вектор-Бест» (с. Кольцово Новосибірської обл., Росія) та ТОВ «Альвекс» (Харків, Україна).

Статистичну обробку даних проводили, використовуючи пакет прикладних програм Microsoft Excel – Statgraphics. Для виявлення значущих розбіжностей показників, що порівнювалися, використовували t-кри-

терій Ст'юдента. Розбіжності вважали достовірними за рівня значущості $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Після вакцинації АДП та коровою вакциною у всіх щеплених пацієнтів (40 – АДП, 46 – коровою вакциною) спостерігався захисний титр антитоксичних протидифтерійних та протиправцевих антитіл, а також протикорових антитіл протягом року (табл. 1, 2). Слід зазначити, що за 1 рік у всіх вакцинованих титри антитіл зберігалися на рівні, що визначався в них за 1 місяць після щеплення зазначеними вакцинами (табл. 1, 2).

Дослідження титру протикорових антитіл у попередньо щеплених за графіком дітей віком 12-14 років м. Харкова (досліджено 360 сироваток) виявило у 89,2 % з них антитіла у захисних титрах (0,20 МО/мл і більше). У 10,8 % таких пацієнтів титр протикорових антитіл був меншим від 0,20 МО/мл.

Вивчення титру протидифтерійних та протиправцевих антитіл у популяції обстежених віком 24-25 років (досліджено 400 сироваток), раніше щеплених за календарем, показало, що відповідно у 84,0 та 96,0 % з них відповідні антитіла присутні у захисних кількостях (протидифтерійні – $> 1:40$, протиправцеві – $> 1:20$).

Таблиця 1

Титр протидифтерійних і протиправцевих антитоксинів у 18-річних пацієнтів, щеплених АДП, протягом 1 року після імунізації

Терміни після імунізації	Число пацієнтів з титром протидифтерійних АТ (n=40)							
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
1 міс.	0	0	0	0	0	0	3 (7,5%)	37 (92,5%)
6 міс.	0	0	0	0	0	0	3 (7,5%)	37 (92,5%)
1 рік	0	0	0	0	0	2 (5%)	3 (7,5%)	35 (87,5%)
	Число пацієнтів з титром протиправцевих АТ (n=40)							
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
1 міс.	0	0	0	0	0	0	1 (2,5%)	39 (97,5%)
6 міс.	0	0	0	0	0	0	1 (2,5%)	39 (97,5%)
1 рік	0	0	0	0	0	1 (2,5%)	2 (5%)	37 (92,5%)

Таблиця 2

Концентрація специфічних антитіл у 6-річних пацієнтів, щеплених протикоровою вакциною, протягом 1 року після імунізації

Терміни після імунізації	Число пацієнтів з титром протикорових АТ (МО/мл)						
	<0,20	0,21-0,30	0,31-0,40	0,41-0,50	0,51-0,60	0,61-0,80	0,81-1,0 і більше
1 міс. (n=46)	-	-	1	3 (6,5%)	7 (15,2%)	20 (45,6%)	15 (32,6%)
6 міс. (n=46)	-	-	1	3 (6,5%)	7 (15,2%)	20 (45,6%)	15 (32,6%)
1 рік (n=46)	-	1%	3 (2,1%)	3 (6,5%)	6 (13,0%)	22 (50,0%)	11 (28,2%)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Через 1 місяць після вакцинації препаратом «Інфлювак» захисний титр АТ (1:40 та вищий) до вірусу А (H1N1) реєструвався у 86 % пацієнтів (табл. 3). До вакцинації такий рівень специфічних АТ було виявлено у 21 людини. Кратність підвищення титру складала більше ніж у 10 разів. Через 6 міс. за-

хисний титр АТ зберігався у 70 % імунізованих, через 1 рік – у 20 %, у 17 чоловік – 1:40, у 7 чоловік – 1:80. У 80 зі 100 імунізованих пацієнтів значення титрів були нижчими, ніж 1:40, у 36 – 1:10 і менші, у 44 – 1:20.

Таблиця 3

Титр протигрипозних антитіл до А(H1N1) у пацієнтів, щеплених інфлюваком, протягом 1 року після імунізації

Терміни після імунізації	Число щеплених,% (n=100)							
	Титр АТ							
	1:10 і менше	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
До вакцинації	43	36	16	5	0	0	0	0
1 міс.	6	8	13	21	28	15	8	1
6 міс.	10	20	31	27	9	3	0	0
1 рік	36	44	17	3	0	0	0	0

Одноразова вакцинація стафілококовою вакциною приводила до вироблення специфічних АТ у всіх імунізованих осіб (50 чоловік) (табл. 4). У 80 % пацієнтів за 1 міс. спостерігалось 10-разове збільшення у сироватці крові кількості АТ порівняно з вихідним рівнем, у 12 % відбувалося 4-разове збільшення, у 8 % – 15-разове підвищення титру АТ. За 6 міс. у всіх пацієнтів спостерігалось

зниження титру специфічних протистафілококових АТ. За 1 рік в основній 2-й групі пацієнтів титр АТ знизився в 6,1 разу. У 6 чоловік з низьким титром АТ після вакцинації за 1 рік він практично повертався до вихідних значень, в осіб з високим титром АТ за 1 рік він залишався найвищим серед усіх імунізованих.

Таблиця 4

Титр протистафілококових АТ (МО/мл) протягом 1 року у 20-24-річних людей після імунізації стафілококовою вакциною

Щеплені (групи)	n=50	До імунізації	Терміни після імунізації		
			1 міс.	6 міс.	1 рік
1	6	0,57±0,06	2,30±0,30	1,90±0,20	0,70±0,08
2	40	0,75±0,08	7,40±0,80	5,10±0,60	1,20±0,10
3	4	0,83±0,08	13,10±1,40	10,60±1,10	1,60±0,20

Примітка: всі пацієнти, імунізовані стафілококовою вакциною, були поділені на групи у відповідності до сили реакції на щеплення і рівня АТ у сироватці крові.

Отримані дані вказують на те, що на вакцинацію АДП та коровою вакциною формується напружений і тривалий імунітет. Більше ніж у 90 % імунізованих осіб він зберігається протягом низки років (6 років). На грипозну та стафілококову вакцини виробляється короточасний та менш напружений імунітет. Через 1 рік у переважної більшості імунізованих осіб антитіла у захисних титрах не визначаються (за нашими спостереженнями, у 80 % імунізованих проти грипу та у 88 % – стафілококовою вакциною).

Було встановлено, що імунізація АДП стимулює продукцію ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21 та підвищує вміст цих цитокінів у сироватці крові у поствак-

цинальному періоді. При цьому вміст ІНФγ та ТФРβ у всі строки спостереження (7-а доба, 1 міс., 3 міс., 1 рік) суттєво не змінювався. Підвищення рівня цитокінів у сироватці крові мало транзиторий характер і було найбільшим у перший місяць після імунізації. Найбільший підйом реєструвався на 7-у добу імунізації, що, очевидно, відображує напруженість імунної відповіді у цей період і важливість клітинної активації та клітинних взаємодій через цитокіни. Серед вивчених цитокінів у перший поствакцинальний місяць найбільший підйом було відмічено: щодо ІЛ-1β – на 7-у добу у 7,5 разу та через 1 міс. – у 5,7 разу; щодо ІЛ-2 – у 4,0 та 4,3 разу відповідно (табл. 5).

Таблиця 5

Вміст цитокінів в сироватці крові пацієнтів у різні терміни після вакцинації АДП

Цитокіни, пг/мл	До вакцинації	Термін після вакцинації			
		7 діб	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1β	1,80±0,20	13,60±1,65*	10,30±1,36*	2,20±0,23	1,80±0,20
ІЛ-2	2,40±0,23	9,70±1,21*	10,50±1,13*	3,70±0,51*	2,40±0,21
ІЛ-10	8,10±0,92	15,60±1,70*	11,90±1,40*	10,10±1,20	8,10±0,90
ІЛ-15	3,60±0,32	12,90±1,24*	13,60±1,41*	4,50±0,50*	3,70±0,36
ІЛ-21	2,10±0,22	2,20±0,22	8,50±0,84*	4,40±0,73*	2,40±0,22
ТФРβ	1,70±0,20	2,10±0,22	1,90±0,20	1,70±0,20	1,70±0,20
ІНФγ	9,80±1,21	10,10±1,22	10,70±1,22	10,50±1,22	9,80±1,21

Примітка: * – $p < 0,05$ між значеннями вмісту цитокінів до та після вакцинації.

Привертає увагу той факт, що зростання концентрації прозапального цитокіну ІЛ-1β супроводжувалося зростанням вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10. Як витікає з наведених даних, приріст вмісту ІЛ-1β був вагомим, ніж ІЛ-10. На 7-у добу кількість ІЛ-1β збільшувалася у 7,5 разу, ІЛ-10 – у 1,9 разу. Через 1 міс. вміст ІЛ-1β у сироватці крові перевищував рівень до імунізації у 5,7 разу, ІЛ-10 – у 1,4 разу.

Збільшення концентрації у сироватці крові ІЛ-21, на відміну від інших інтерлейкінів, спостерігалося через 1 міс. після імунізації і залишалося підвищеним і через 3 міс. Концентрація ІЛ-2, ІЛ-

15, ІЛ-21 реєструвалася вищою за їх вміст до вакцинації і через 3 міс., при цьому вміст ІЛ-1β та ІЛ-10 на цей строк повертався до значень норми.

За імунізації коровою вакциною спостерігалася динаміка зростання у сироватці крові концентрації інтерлейкінів ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21 – подібна до тої, що була за імунізації АДП. На відміну від пацієнтів, імунізованих АДП-вакциною, імунізація коровою вакциною викликала у перший місяць підйом концентрації ІНФγ (табл. 6). У цих пацієнтів, як і в імунізованих АДП, показники цитокінового статусу через 1 рік після вакцинації мали вихідні довакцинальні значення.

Таблиця 6

Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів в різні терміни після імунізації протикоровою вакциною

Цитокіни, пг/мл	До вакцинації	Термін після вакцинації			
		7 діб	1 міс	3 міс	1 рік
ІЛ-1β	1,90±0,21	15,40±1,80*	9,20±1,10*	2,40±0,30	1,90±0,20
ІЛ-2	2,10±0,23	7,20±0,85*	10,40±1,20*	3,00±0,51*	2,30±0,23
ІЛ-10	7,60±0,83	14,10±1,73*	12,00±1,24*	8,40±0,93	7,70±0,84
ІЛ-15	3,10±0,33	12,40±1,17*	14,30 ±1,56*	5,10±0,91*	3,80±0,38
ІЛ-21	2,00±0,22	2,40±0,23	8,00±1,12*	4,40±0,64*	2,40±0,22
ТФРβ	1,80±0,21	1,80±0,21	1,90±0,21	1,80±0,21	1,80±0,21
ІНФγ	9,70±1,03	11,80±1,33*	11,90±1,10*	10,30±1,01	9,80±1,03

Примітка: * – $p < 0,05$ між значеннями вмісту цитокінів до та після вакцинації.

За імунізації інфлюваком цитокінова реакція осіб з високою продукцією АТ (2-а група) та осіб зі слабким виробленням АТ (1-а група) була відмінною – в осіб 1-ї групи вона була значно слабшою, ніж в осіб 2-ї групи. На 7-у добу після імунізації зростання концентрації ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15 в осіб 1-ї групи складало відповідно: 5,2; 1,6; 1,3; 2,7 разів, у пацієнтів 2-ї групи – 6,8; 2,4; 1,4; 5,0 разів відповідно. Через 1 міс. в осіб 2-ї групи концентрація даних цитокінів залишалася вищою від рівня до імунізації, тоді як у осіб 1-ї групи вона

достовірно не розрізнялася. Через 3 міс. в осіб 1-ї та 2-ї груп, імунізованих інфлюваком, рівень зазначених цитокінів дорівнював нормі (табл. 7).

В осіб 2-ї групи, імунізованих «Інфлювак», які демонстрували високу продукцію АТ, у перший місяць після вакцинації спостерігався менший підйом концентрації у сироватці крові ІЛ-2, ІЛ-15 та ІЛ-21, які відіграють важливу роль у формуванні імунної пам'яті, порівняно з показниками пацієнтів, імунізованих АДП та коровою вакцинами. В осіб 1-ї групи із слабкою продукцією АТ, на відміну від

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пацієнтів 2-ї групи, імунізація яких приводила до виробки АТ у захисних титрах, у жоден з вивчених часових інтервалів не спостерігалось достовірно-го підвищення ІЛ-21 (табл. 7).

Таблиця 7

Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів у різні терміни після імунізації інфлюваком

Цитокіни, пг/мл	Групи	До вакцинації	Термін після вакцинації			
			7 днів	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1β	1	1,80±0,32	9,40±1,07*	2,50±0,38	1,90±0,33	1,80±0,32
	2	1,80±0,41	12,30±1,37***	6,10±4,70***	2,20±0,42	1,90±0,41
ІЛ-2	1	2,30±0,32	3,80±0,43*	3,00±0,40	2,30±0,33	2,30±0,32
	2	2,30±0,43	4,70±0,57***	6,30±0,72***	2,80±0,34	2,30±0,42
ІЛ-10	1	8,00±1,09	10,80±1,13*	9,10±1,36	8,10±1,09	8,00±1,09
	2	8,00±1,51	11,60±1,16*	8,60±2,03	8,30±0,54	8,00±1,51
ІЛ-15	1	3,40±0,31	9,40±0,93*	4,0±0,51	3,60±0,31	3,60±0,31
	2	3,50±0,62	10,40±1,05*	11,50±1,42***	4,40±0,41***	3,60±0,62
ІЛ-21	1	2,00±0,20	2,10±0,40	2,60±0,51	2,10±0,24	2,00±0,20
	2	2,10±0,40	2,10±0,40	4,80±0,51***	3,50±0,41***	2,20±0,41
ТФРβ	1	1,70±0,21	1,70±0,21	2,00±0,25	1,90±0,23	1,70±0,21
	2	1,60±0,37	1,60±0,37	1,70±0,37	1,60±0,37	1,60±0,37
ІНФγ	1	9,60±1,02	11,00±1,09	10,60±1,12	9,60±1,02	9,60±1,02
	2	9,50±1,10	12,80±1,16***	12,00±1,13*	9,80±1,10	9,60±1,10

Примітки: 1-а група – особи з низьким титрами протигрипозних АТ, 2-а група – особи із захисними титрами протигрипозних АТ. * – достовірність відмінностей показників до та після вакцинації (p<0,05), ** – показників 1-ї та 2-ї груп (p<0,05).

Імунізація інфлюваком в осіб 2-ї групи, на відміну від 1-ї, приводила до підвищення через 1 міс. вмісту ІНФγ у сироватці крові.

Цитокінова реакція на імунізацію стафілоковою вакциною була подібною до тої, що спостерігалася на імунізацію інфлюваком (табл. 7, 8).

Таблиця 8

Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів у різні терміни після імунізації стафілоковою вакциною

Цитокіни, пг/мл	Групи	До вакцинації	Термін після вакцинації			
			7 днів	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1β	1	1,90±0,30	10,60±1,60*	4,60±0,55*	2,00±0,30	1,90±0,30
	2	1,80±0,20	14,00±1,51***	8,10±0,82***	2,00±0,31*	1,80±0,20
ІЛ-2	1	2,20±0,35	3,20±0,36*	3,10±0,36*	2,40±0,38	2,20±0,35
	2	2,30±0,24	4,30±0,51***	3,90±0,41***	2,60±0,36	2,30±0,24
ІЛ-10	1	8,10±1,53	12,40±1,83*	9,70±1,56	9,0±1,53	8,10±1,53
	2	8,00±0,84	14,90±1,47*	12,20±1,34*	8,90±0,84	8,00±0,84
ІЛ-15	1	3,50±0,76	4,60±0,74*	3,70±0,43	3,80±0,76	3,50±0,76
	2	3,50±0,37	6,30±0,72***	6,80±0,76***	4,10±0,39	3,50±0,37
ІЛ-21	1	2,00±0,43	2,00±0,43	3,00±0,33*	2,30±0,45*	2,00±0,43
	2	2,00±0,21	2,10±0,21	3,90±0,44***	3,40±0,31***	2,20±0,21
ТФРβ	1	1,70±0,31	1,70±0,31	1,80±0,31	1,80±0,31	1,70±0,31
	2	1,70±0,18	1,70±0,18	1,90±0,18	1,90±0,18	1,70±0,18
ІНФγ	1	9,70±1,34	9,70±1,34	9,80±1,34	9,70±1,34	9,70±1,34
	2	9,80±1,17	9,80±1,18	10,30±1,19	9,90±1,19	9,70±1,17

Примітки: 1-а група – особи з низьким титрами протистафілококових АТ, 2-а група – особи із захисними титрами протистафілококових АТ. * – достовірність відмінностей показників до та після вакцинації (p<0,05), ** – достовірність відмінностей показників 1-ї та 2-ї груп (p<0,05).

У пацієнтів, імунізованих стафілоковою вакциною, які відповідали високою виробкою специфічних АТ, цитокінова реакція на вакцинацію

була вищою, ніж у пацієнтів зі слабкою виробкою АТ. В обох груп цих пацієнтів рівень підвищення вмісту у крові ІЛ-1β у перший місяць після імуні-

зації був вищим від такого в осіб, імунізованих інфлюваком, а підвищення концентрації ІЛ-2, навпаки, було значно меншим. В осіб з обох груп (з високою (2-а) та низькою (1-а) продукцією антистафілококових АТ), на відміну від пацієнтів, імунізованих інфлюваком, не відбувалося зростання концентрації ІНФ γ у сироватці крові. Пацієнти з високою (2-а група) продукцією антистафілококових АТ, порівняно з пацієнтами з високою виробкою антигрипозних АТ (2-а група), а також тими, що були імунізовані АДП та коровою вакцинами, не демонстрували значного підвищення у поствакцинальному періоді ІЛ-15 та ІЛ-21. Реакція ІЛ-10 та ТФР β на вакцинацію стафілококовою вакциною була подібною до такої ж у осіб, імунізованих інфлюваком.

Отримані дані свідчать про те, що вакцинація викликає підвищення продукції цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-15, що відіграють важливу роль у розвитку імунних реакцій, активації макрофагально-фагоцитарних клітин, Т- та В-лімфоцитів та їх кооперативній взаємодії, проліферації та визрівання в ефекторні одиниці. Активація продукції прозапального цитокіну ІЛ-1 β під впливом щеплення супроводжується активацією секреції протизапального цитокіну ІЛ-10, який, очевидно, відіграє стримуючу роль у розвитку імунної реакції у запальному напрямку і дозволяє контролювати баланс між прозапальними та протизапальними процесами. За імунізації вивченими вакцинними препаратами не спостерігається активної продукції цитокінів з супресорними властивостями (ТФР β), здатних чинити інгібуючий вплив на розвиток імунних реакцій та формування довготривалого імунітету. Формування клітин пам'яті у поствакцинальному періоді супроводжується підвищенням продукції гомеостатичного для цих клітин ІЛ-15, а також секрецією ІЛ-21, підвищений вміст якого у сироватці крові вказує на активний перебіг процесу формування клітин пам'яті.

Висновки

1. Імунізація вакцинним препаратом будь-якого типу (бактерійним, вірусним, корпускулярним, молекулярним, комплексним або моновакциною) викликає активацію продукції ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-15 – індукторів проліферації та диференціювання Т- та В-лімфоцитів, стимуляторів функціональної активності моноцитарно-макрофагальних клітин, клітинної кооперативної взаємодії в імунній відповіді.

2. Формування стійкого довготривалого вакцинного імунітету характеризується високим продукуванням ІЛ-15 та ІЛ-21 – факторів підтримання гомеостазу клітин імунологічної пам'яті.

Перспективним напрямком продовження даного дослідження можна вважати вивчення змін у складі клітинних популяцій та динаміці накопичення Т- та В-клітин пам'яті у поствакцинальному періоді за імунізації різними типами вакцин.

Література

1. Чернишова Л.І. Інфекційні захворювання та їх імунопрофілактика у дітей / Л.І. Чернишова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – №5 (10). – С. 9-14.
2. Костинов М.П. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний / М.П. Костинов, В.Ф. Лавров. – Изд. 2-е, дополн. – М.:МДВ, 2010. – 192 с.
3. Identification of a potent anti-IL-15 antibody with opposing mechanisms of action in vitro and in vivo / [D.K. Finch, A. Midha, C.L. Buchanan et al.] // Brit. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 162, Issue 2. – P.480-490.
4. MHC class I and TCR avidity control the CD8 T cell response to IL-15/IL-15Ra complex / T.A. Stoklaser, S.L. Colpitts, H.M. Smilowitz, L. Lefrancois // J. Immunol. – 2010. – Vol. 185, N 11, №1. – P. 6857-6865.
5. Synergy of IL-21 and IL-15 in regulating CD8⁺ T cell expansion and function / [R. Zeng, R. Spolski, S.E. Finkelstein et al.] // J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 201. – P. 139-148.
6. Попов Н.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие / Н.Н. Попов, В.Ф. Лавров, Э.Н. Солошенко. – М.: ООО Фирма «Реинфор», 2004. – 624 с.
7. Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа: Метод. указания / [Т.А. Бектимиров, Н.И. Лонская, Н.А. Агафонова и др.]. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора МЗ России, 2003. – 32 с.

CYTOKINE REACTION OF ORGANISM IN POSTVACCINAL PERIOD

A.Yu. Volyansky

SUMMARY. *The state of vaccine problems in Ukraine and is defined future development of domestic immunobiological preparations. There are direct and indirect relationships between the level of post-specific antibodies, duration of stay in the blood of vaccinated and degree of manifestation of cytokine response. It is shown that a significant increase in production of IL-1, IL-2 and IL-15 leads to activation of macrophage-phagocytic level specific immunity, T-and B-lymphocytes. Is defined as the role of IL-10 as a regulator of pro-and anti-inflammatory processes. The formation of cell specific immunological memory in post-vaccination period associated with the production of IL-15 and IL-21, which can be used as a marker, an indicator of tension forming stable immunity.*

Key words: *vaccines, cytokines and specific prophylaxis, T-and B-lymphocytes.*

Отримано 12.12.2011 р.

Т.В. Герасименко

ВПЛИВ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ І ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА ДЕМОГРАФІЧНІ ПРОЦЕСИ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ

ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова», м. Одеса

Проведено ретроспективний аналіз демографічної ситуації в Одеській області (1989-2010 рр.). Встановлено, що в області продовжується процес депопуляції, темпи якої вищі серед сільського населення, ніж серед міського. Показник природного приросту має від'ємне значення. Вікова структура населення відповідає регресивному типу. Зовнішня міграція має позитивне сальдо, проте її обсяги не впливають суттєво на загальну демографічну ситуацію. Внутрішня міграція має напрямок «з села до міста», тобто продовжуються процеси урбанізації. Показник загальної смертності за шкалою ВООЗ високий (15,20-16,76 на 1000 нас.). Показник народжуваності низький (8,2-12,2 на 1000). У структурі загальної смертності перше місце займає смертність від хвороб органів системи кровообігу (60,0 %), друге – від новоутворень (13,0 %), третє – від зовнішніх причин (10,0 %), четверте – від хвороб органів травлення (4,7 %), п'яте – від інфекційних та паразитарних хвороб (4,5 %). У структурі смертності від інфекційних та паразитарних хвороб 95 % припадає на хворобу, зумовлену ВІЛ, і туберкульоз. Серед загального населення спостерігається зниження смертності від туберкульозу на фоні стабілізації смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ. Найвищі рівні смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, спостерігаються серед міських жителів. Серед сільських жителів відмічено зростання смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, майже удвічі на фоні зниження смертності від туберкульозу. Встановлено, що в загальній смертності хвороба, зумовлена ВІЛ, та туберкульоз спричиняють 30 % випадків смерті у репродуктивному та найбільш працездатному віці 20-49 років і вже мають суттєвий вплив на демографічні процеси в області.

Ключові слова: демографія, смертність, ВІЛ-інфекція, туберкульоз.

Смертність є об'єктивним показником інтенсивності розвитку епідемічного процесу. Вона дозволяє встановити значимість хвороби, виділити групи ризику, оцінювати правильність і ефек-

тивність протиепідемічних заходів. Цінність інформації про смертність визначається не тільки її роллю в достовірній оцінці епідеміологічної ситуації, але і принциповим значенням для реалізації медичних і соціально-економічних програм [1-3].

Мета роботи – оцінити вплив ВІЛ-інфекції і туберкульозу на демографічні процеси в Одеській області на сучасному рівні.

Матеріали і методи

Матеріалами служили дані Головного управління статистики в Одеській області за період з 1989 по 2010 рр. Використаний метод епідеміологічного аналізу. Статистичну обробку проводили з використанням програмного додатку Microsoft Excel.

Результати досліджень та їх обговорення

Демографічна ситуація в Одеській області протягом останніх 20 років, як і в цілому в країні, залишається напруженою. В області продовжується процес депопуляції: у порівнянні із загальною кількістю населення на 1.01.1989 р., кількість постійного населення на 1.01.2010 р. становила 90,06 %, а наявного населення – 90,48 %.

Процес депопуляції відбувається як серед сільського, так і серед міського наявного населення, хоча у сільській місцевості темпи цього процесу більш інтенсивні. Так, кількість міського населення у 2010 р. становила 91,39 % від загальної кількості населення області в 1989 р., а сільського – 88,71 %.

Зниження загальної кількості населення Одеської області обумовлене, в першу чергу, від'ємним природним приростом населення за період спостереження (1989-2009 рр.). У період 1997-2005 рр. показники природного приросту стабілізувались на рівні від -5,8 до -7,2. З 2006 р. спостерігається поступове наближення показників природного приросту до позитивного (з -5,8 у 2006 р. до -2,9 у 2009 р.).

Таким чином, у динаміці демографічних зрушень можна виділити 3 умовні періоди, що характеризуються різними тенденціями змін показника природного приросту населення: 1989-1996 рр. – зниження, 1997-2005 рр. – відносна стабілізація, 2006-2009 рр. – підвищення.

При аналізі динаміки складових природного приросту – народжуваності та смертності визначено, що у період з 1989 до 1999 рр. народжуваність стрімко знижувалась і відбулось падіння показника народжуваності з 13,3 до 7,9 на 1000. Після 2000 р. спостерігається поступове підвищення народжуваності і у 2009 р. цей показник досяг рівня 12,1, але слід зазначити, що якщо ця тенденція збережеться, пройде ще декілька років, поки цей показник досягне рівня 1989 р.

У той же час показник смертності населення в області виявляв тенденцію до зростання у період з 1989 до 1995 рр. (зростання відповідно з 11,9 до 15,7). З 1996 р. по теперішній час спостерігається період відносної стабілізації показника смертності населення на рівні 14,2-16,6 на 1000. Відсутність зниження показника смертності свідчить про недостатню ефективність заходів, спрямованих на збереження здоров'я населення та боротьбу з депопуляцією. Тому вивчення причин смертності та розробка ефективних заходів щодо її зниження залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасного суспільства.

Таким чином, динаміка показника природного приросту населення обумовлена впливом змін як народжуваності, так і смертності, проте більшу роль відігравали зміни народжуваності. Ця особливість характерна для сучасної демографічної ситуації і пояснюється, у першу чергу, відносно більшою чутливістю народжуваності до соціально-економічних змін, зокрема, родинної політики держави (заохочення народження дітей), та до кількості жінок дітородного віку у загальному населенні, а також незначною ефективністю заходів щодо зниження смертності.

Спеціальні показники народжуваності демонструють тенденцію до деякого зростання практично у всіх вікових групах. Так, сумарний коефіцієнт народжуваності складав 1,4 в 1995 р., 1,1 у 2000 р., 1,3 у 2005 р. і 1,6 у 2009 р., але він не досягає соціально прийнятного рівня (2,2), необхідного для простого відтворення населення.

Статеві-вікова структура населення за період 1989-2008 рр. за класифікацією Зундберга відповідала регресивному типу, тобто питома вага

осіб у віці 50 років і більше перевищувала питому вагу осіб у віці 0-14 років. Так, в 1989 р. діти (0-14 років) складали 21,53 %, батьки (15-49 років) – 49,47 %, прабадьки (50 років і старші) – 29,00 %, у 2004 р. – відповідно 15,25, 52,63 і 32,12 %, а у 2008 р. діти склали 14,61 %, батьки – 52,36 %, прабадьки – 33,02 %.

Взаємозв'язок народжуваності та смертності сформували в області процес демографічного постаріння населення. Протягом усього періоду спостереження в області відзначався дуже високий рівень демографічного старіння за шкалою Боже-Гарнье-Россета. Так, коефіцієнт старіння «зверху» складав 19,6 у 2003 р., 19,4 у 2004 р., 19,1 у 2005-2008 рр., а коефіцієнт старіння «знизу» складав відповідно 15,7, 15,3, 14,9-14,6.

Процес старіння в області відбувався в основному «знизу», за рахунок скорочення народжуваності. Старіння «зверху» у певному ступені обмежується короткою тривалістю життя. Так, у 1995-1996 рр. середня очікувана тривалість життя при народженні складала в області 65,4 року (для чоловіків 60,2, для жінок – 70,7 року). В 1999-2000 рр. вона складала відповідно в області 68,0 років (для чоловіків – 62,5, для жінок – 73,5), у 2004-2005 рр. – 66,3 року (61,0 і 71,8), у 2008-2009 рр. – 68,1 року (63,0 і 72,9).

У зв'язку з постарінням населення спостерігається значне демографічне навантаження працездатного населення. Хоча за останні 20 років загальне навантаження населення працездатного віку дещо знизилось за рахунок навантаження дітьми та підлітками, а навантаження особами віку, старшого за працездатний, залишилось практично без змін, цей показник залишається дуже високим. Так, в 1989 р. загальне демографічне навантаження складало 0,62, навантаження дітьми та підлітками 0,34, навантаження особами старшого віку 0,27, у 2001 р. відповідно 0,57, 0,26 і 0,31, а у 2008 р. 0,51, 0,22 і 0,29.

Крім природного руху, на кількісний склад та структуру населення області впливає механічний рух, зокрема, зовнішня міграція. Останні роки в області спостерігається позитивне сальдо зовнішньої міграції, проте її вплив на демографічну ситуацію поки що незначний. Внутрішня міграція в області спрямована, в основному, з депресивних сільсько-господарських районів до великих міст та районів, розташованих поблизу обласного центру, тобто продовжується процес урбанізації населення.

Загальний коефіцієнт смертності (ЗКС) населення в області у 2005 р. складав 16,76, а у 2010 р.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

– 15,20 на 1000 населення. У 2010 р. порівняно з 2005 р. ЗКС зменшився серед населення Одеської області на 9,31 %, у тому числі серед міського населення – на 7,72 % та серед сільського – на 11,13 %. У той самий час рівень ЗКС серед сільського населення був стабільно вищим, ніж серед міського.

Середньорічний темп приросту загального коефіцієнту смертності за період з 2005 по 2010 рр. серед загального населення складав 98,07 %, серед міського населення – 98,4 %, серед сільського населення – 97,6 %.

В адміністративно-територіальних одиницях (АТО) в цілому по області (33) діапазон коливань КЗС у 2010 р. склав від 8,26 до 24,75 на 1000 нас. За шкалою ВООЗ, високий рівень КЗС спостерігали у 23 АТО, де діапазон коливань цього показника склав від 15,14 до 24,75 на 1000 нас. Середній рівень КЗС відмічено у м. Одеса, Б-Дністровськ, Іллічівськ, Котовськ (від 12,50 до 14,35 на 1000 нас.). У м. Теплодар та Южне – низькі рівні КЗС (відповідно 8,26 та 6,84 на 1000 нас.). Таким чином, за шкалою ВООЗ в Одеській області спостерігається високий рівень смертності.

У структурі загальної смертності населення в Одеській області протягом 2005-2009 рр. переважувала смертність від захворювань органів системи кровообігу, яка складала близько 60 %. Смертність від новоутворень та зовнішніх причин займала відповідно друге та третє місця (близько 13 та 10 % відповідно), за винятком 2009 року, коли на третє місце вийшла смертність від причин, які не входять в основні класи хвороб, що стають причинами смерті. Смертність від хвороб органів травлення займала четверте місце (4,7-5,4 %). Смертність від інфекційних та паразитарних хвороб займала 5 місце і складала 3,6-4,5 % від загальної смертності без суттєвих змін протягом досліджуваного періоду.

У структурі смертності від інфекційних та паразитарних хвороб в Одеській області близько 95,0 % припадає на 2 інфекції – це хвороба, яка зумовлена ВІЛ, і туберкульоз. Питома вага смертності від туберкульозу зменшилась з 52,3 % у 2005 р. до 36,1 % у 2010 р., а питома вага смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, навпаки, збільшилась з 42,70 % у 2005 р. до 58,04 % у 2010 р. З 2006 р. перше місце серед основних причин інфекційної смертності в області займає хвороба, зумовлена ВІЛ.

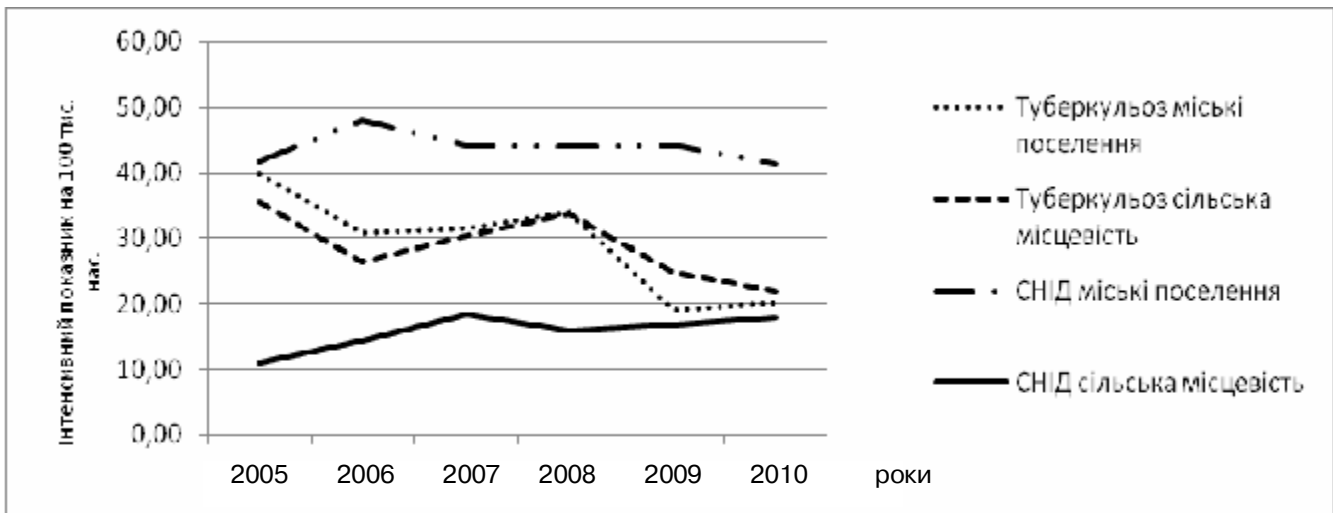
Слід відмітити, що смертність від інфекційних та паразитарних хвороб серед різних соціально-

демографічних груп населення області має суттєві відмінності. Так, серед міського населення питома вага смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, майже удвічі перевищує питому вагу смертності від туберкульозу (у 2005 р. питома вага смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, складала 48,88 %, від туберкульозу – 46,35 %, а у 2010 р. – відповідно 63,76 і 31,15 %). Серед сільських жителів у структурі причин смертності від інфекційних та паразитарних хвороб на першому місці – туберкульоз, хоча його питома вага дещо знизилася, на фоні росту, майже удвічі, питомої ваги смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ. Так, у 2005 р. питома вага смертності від туберкульозу в структурі інфекційної смертності складала 71,85 %, а у 2010 р. – 50,72 %. Питома вага смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, серед сільського населення виросла майже удвічі – з 22,22 % у 2005 р. до 41,21 % у 2010 р.

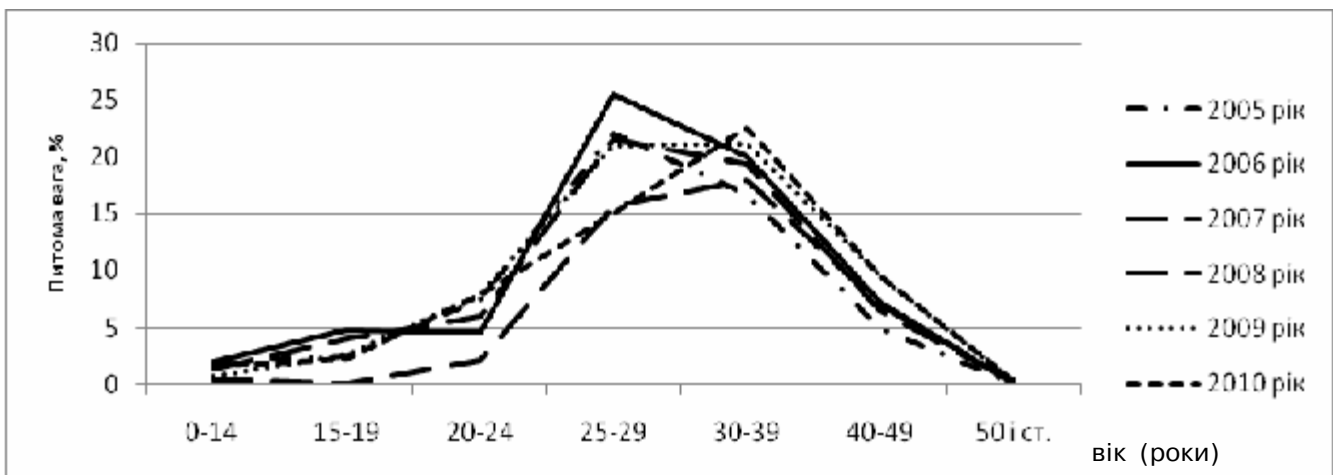
За результатами аналізу динаміки смертності серед загального населення області від хвороби, зумовленої ВІЛ, і туберкульозу встановлено зниження смертності від туберкульозу майже удвічі (з 38,18 у 2005 р. до 20,28 у 2010 р. на 100 тис. нас.) на фоні відносної стабілізації смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ (з 31,20 у 2005 р. до 33,99 у 2010 р. на 100 тис. нас.). Аналіз динаміки смертності від хвороб, зумовлених ВІЛ, і туберкульозу серед різних соціально-демографічних груп населення області свідчить, що є суттєві відмінності (мал.1).

Так, найвищі рівні смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, відмічені серед міських жителів і вони були стабільно високими (41,8 у 2005 р. і 41,29 на 100 тис. нас. у 2010 р.) на фоні зниження смертності від туберкульозу від 39,63 у 2005 р. до 20,17 на 100 тис. нас. у 2010 р. У сільській місцевості спостерігали зниження смертності від туберкульозу з 35,41 у 2005 р. до 21,97 на 100 тис. нас. у 2010 р. на фоні поступового зростання смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, з 10,95 у 2005 р. до 17,85 на 100 тис. нас. у 2010 р.

Встановлено, що в загальній структурі померлих від хвороби, зумовленої ВІЛ, переважають особи віком 25-29 і 30-39 років (мал. 2). При цьому, у 2005-2007 рр. пік приходився на вікову групу 25-29 років, а у 2008-2010 рр. він зміщується на вікову групу 30-39, тобто відмічається тенденція до зростання питомої ваги смертності від ВІЛ у віковій групі 30-39 і зменшення у віковій групі 25-29 років. Надзвичайно несприятливою виглядає ситуація у вікових групах 15-19 та 20-24 роки, де ВІЛ-інфекція є причиною смерті у 2-8 % випадків.



Мал. 1. Динаміка смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, і туберкульозу серед міських і сільських жителів Одеської області за період 2005-2010 рр., на 100 тис. нас.



Мал. 2. Розподіл померлих від хвороби, зумовленої ВІЛ, у структурі загальної смертності в Одеській області за віковими групами у період 2005-2010 рр. (%)

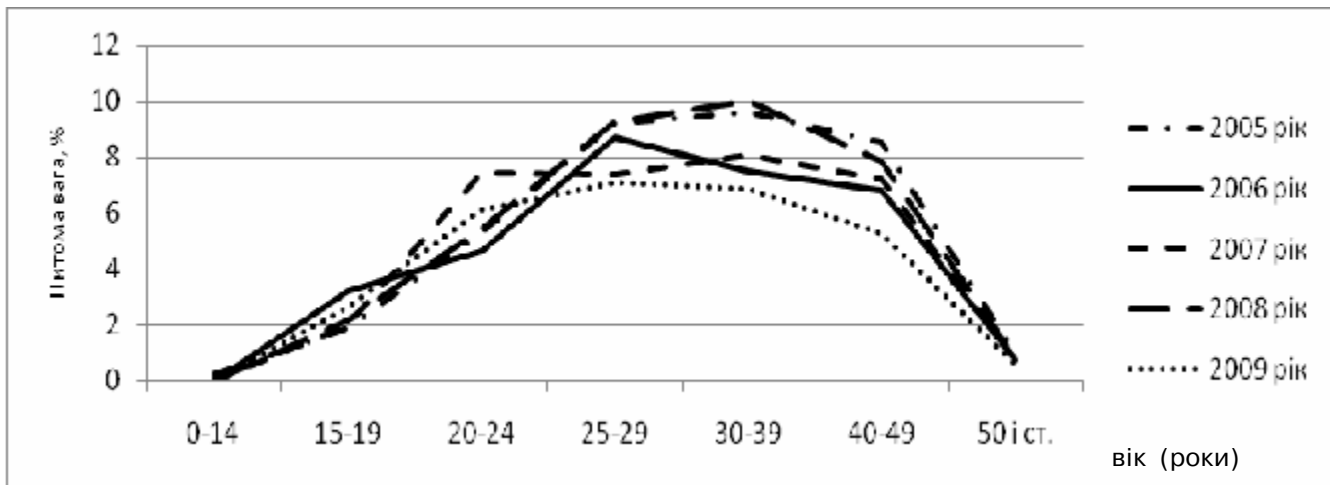
При цьому, якщо смертність у віці 0-14 років виникає, скоріше за все, в осіб, що були інфіковані вертикальним шляхом, то, враховуючи середню тривалість безсимптомної стадії ВІЛ-інфекції, висока питома вага смерті від ВІЛ у вікових групах 20-24 та 25-29 років є, ймовірно, свідченням надзвичайно раннього інфікування парентеральним і статевим шляхами.

На відміну від ВІЛ-інфекції, питома вага смертності від туберкульозу у загальній смертності характеризується більш низькими цифрами, не пе-

ревищуючи 10 % (мал. 3). Крива вікового розподілу характеризується поступовим підвищенням у діапазоні віку 0-19 і формуванням досить стабільного плато у віковому діапазоні 20-49 років. У віці 50 років і старше спостерігається зниження питомої ваги смертності від туберкульозу, ймовірно, за рахунок переважання серцево-судинної та онкологічної патології.

Суттєвих змін у віковій структурі померлих від туберкульозу за період спостереження не відбулося.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 3. Розподіл померлих від туберкульозу в структурі загальної смертності в Одеській області за віковими групами у період 2005-2009 рр.(%).

Таким чином, аналіз значення смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, та туберкульозу у загальній смертності (4,5 %) створює ілюзію незначущості цієї патології для демографічних процесів, що відбуваються в Одеській області. Водночас, при аналізі цього показника у розрізі вікових груп виявляється, що ВІЛ-інфекція та туберкульоз спричиняють значну долю випадків смерті (біля 30 %) у репродуктивному та найбільш працездатному віці 20-49 років і вже мають суттєвий вплив на демографічні процеси в області.

Висновки

Сучасна демографічна ситуація в Одеській області характеризується продовженням процесу депопуляції. Темпи депопуляції вищі серед сільського населення, ніж серед міського.

Показник природного приросту має від'ємне значення.

В територіальному аспекті спостерігаються значні коливання показників народжуваності, смертності та природного приросту.

Незважаючи на тенденцію до зростання, спеціальний показник народжуваності залишається нижчим від соціально прийнятного.

Вікова структура населення відповідає регресивному типу, в популяції відбувається процес демографічного старіння, в основному, «знизу», що викликає значне демографічне навантаження на працездатних осіб.

Зовнішня міграція за останні роки має позитивне сальдо, проте її обсяги не впливають суттєво на загальну демографічну ситуацію. Внутрішня

міграція має напрямок «з села до міста», тобто в області продовжуються процеси урбанізації.

Показник загальної смертності стабілізувався на високому рівні (15,20-16,76 на 1000 нас.) і значно диференційований серед різних груп населення області. Показники смертності серед сільського населення стабільно перевищують такі серед мешканців міста, що пов'язано з віковою структурою населення.

У структурі загальної смертності за 2005-2010 рр. суттєвих змін не відбулось. Перше місце займає смертність від хвороб органів системи кровообігу, друге – від новоутворень, третє – від зовнішніх причин, четверте – від хвороб органів травлення.

Смертність від інфекційних та паразитарних хвороб на 5-му місці і становить 4,5 % від усіх причин смертності населення. У структурі інфекційної смертності 95 % припадає на ВІЛ-інфекцію і туберкульоз. З 2006 р. перше місце займає хвороба, зумовлена ВІЛ.

Серед загального населення спостерігається зниження смертності від туберкульозу майже удвічі, на фоні стабілізації смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ.

Найвищі рівні смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, встановлені серед міських жителів області, які були стабільно високими на фоні зниження смертності від туберкульозу.

Визначена тенденція зниження смертності від туберкульозу серед сільських мешканців, на фоні зростання смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ.

ВІЛ-інфекція та туберкульоз вже мають суттєвий вплив на демографічні процеси в області (спричиняють 30 % випадків смерті у віці 20-49 років в структурі загальної смертності).

Література

1. Эпидемия ВИЧ/СПИДа в Украине: социально-демографический аспект / В. Стешенко, Е. Сичкар, Л. Бочкова и др. – К., Министерство здравоохранения Украины, Программа развития ООН, 2000.
2. Игонина Е.П. Уровни и тенденции смертности от инфекционных болезней в Москве : дис. ... канд. мед. наук / Е.П. Игонина. – Москва, 2006 г. – 125 с.
3. Покровский В.И. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке / В.И. Покровский, Г.Г. Онищенко, Б.Л. Черкасский. – М. : Медицина, 2003. – 664 с.

THE INFLUENCE OF HIV AND TUBERCULOSIS INFECTION ON THE DEMOGRAPHIC PROCESSES IN ODESA REGION

T.V. Herasymenko

SUMMARY. *We analyzed the demographic situation in Odesa region in 1989-2010 and determined that the depopulation goes on. The rate of depopulation is higher in rural population than in urban population.*

The rate of natural population increase is negative. The age structure is of the regressive type. External migration has positive balance but its extent does not influence sufficiently on the common demographic situation. Internal migration is directed from rural to urban area that means that process of urbanization goes on. The crude death-rate is high (15,20-16,76 per thousand) and the birth-rate is low (8,2-12,2 per thousand). The most common causes of deaths are cardiovascular diseases (60 %), then go tumors (13 %), external reasons (10 %), gastrointestinal diseases (4,7 %), infectious diseases and parasites (4,5 %). 95 % of deaths from infectious diseases are due to HIV and tuberculosis infection. The mortality caused by tuberculosis increases at the time when the mortality caused by HIV disease stabilizes. The highest level of the mortality from HIV disease is in urban population. In rural population the mortality caused by HIV disease increases at the time when the mortality caused by tuberculosis decreases. We determined that deaths caused by HIV and tuberculosis amount to 30 % of all deaths in reproductive and working age and influence strongly on the demographic processes in the region.

Key words: *demography, mortality, HIV, tuberculosis.*

Отримано 9.11.2011 р.

О.В. Постнов, Т.В. Герасименко, С.В. Поздняков, С.К. Сервецький, Ю.В. Пожого

ОСОБЛИВОСТІ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ У РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУПАХ НАСЕЛЕННЯ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

ДУ «Український державний науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова»,
Одеський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом, Кілійська ЦРЛ Одеської обл.

Представлені результати аналізу динаміки облікової захворюваності на ВІЛ-інфекцію у різних вікових групах населення Одеської області. Порівняння екстенсивних (частка хворих певних вікових груп у загальній кількості хворих) та інтенсивних (вікова захворюваність) показників показало доцільність паралельного їх використання. Поглиблений аналіз захворюваності на ВІЛ-інфекцію дітей віком до 2 років показав, що значну частку осіб, зареєстрованих як ВІЛ-інфіковані, складають діти без остаточного підтвердження захворювання. Надані пропозиції щодо визначення випадку ВІЛ-інфекції у дітей віком до 18 місяців та удосконалення існуючих форм статистичної звітності з ВІЛ-інфекції.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, епідеміологічний аналіз, вікова захворюваність, визначення випадку для цілей епідеміологічного нагляду.

Незважаючи на активні заходи протидії, ВІЛ-інфекція залишається однією з найбільших проблем, що стоїть перед системою охорони здоров'я України. За інтенсивністю розповсюдження ВІЛ-інфекції наша країна посідає перші місця у рейтингу країн Європейського регіону ВООЗ [1], при цьому тенденції до зростання захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Україні гірші, ніж у країнах Африки південніше Сахари, в яких, на відміну від нашої країни, спостерігається поступове зниження цього показника [2]. Як і для будь-якого епідемічного процесу, крім проведення реєстрації захворюваності та поширеності, надзвичайно важливим для кваліфікованої оцінки епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції є удосконалення методів епідеміологічного аналізу з урахуванням існуючої ситуації та досягнень епідеміологічної науки. На важливість розробки методів епідеміологічного моніторингу та аналізу епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції для розробки науково-обґрунтованих заходів протидії епідемії наголошено у Політичній декларації з ВІЛ/СНІД, що була прийнята на засі-

данні високого рівня Генеральної Асамблеї ООН (8-10 червня 2011 р.) [3]. Навіть для країн з високим рівнем розвитку епідеміології ВІЛ-інфекції, таких як країни Європейського Союзу, удосконалення систем моніторингу епідемічного процесу ВІЛ-інфекції залишається першочерговим завданням, визначеним у «Стратегіях для окремих захворювань на 2010-2013 роки» Європейського центру контролю за захворюваннями [4].

У нашій країні базою для епідеміологічної діагностики ВІЛ-інфекції є фундаментальні методичні рекомендації «Аналіз епідемічної ситуації щодо ВІЛ-інфекції/СНІД за статистичними показниками» [5], якими визначено основні методи вивчення та оцінки епідемічної ситуації з цієї хвороби, запропоновано до застосування різноманітні інструменти статистичної обробки фактичного матеріалу, тощо. Проте дослідження та розробки у сфері епідеміологічного моніторингу ВІЛ-інфекції не повинні припинятись, оскільки епідемічний процес як соціо-екологічна система є динамічним, він змінюється у просторі та часі й, відповідно, вимагає нових підходів до його аналізу [6].

Мета роботи – проаналізувати стан епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Одеській області за показниками облікової (статистичної) захворюваності в різних вікових групах; оцінити цінність різних методів аналізу вікової структури захворюваності.

Матеріали і методи

Для вивчення облікової захворюваності використовувались реєстр ВІЛ-інфікованих осіб Одеського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІД (далі Центр СНІД) за 1987-2009 рр., архівні дані Українського науково-дослідного протичумного інституту ім. І.І. Мечникова, дані Головного управління Державної служби статистики України в Одеській області. В аналізі враховувались тільки мешканці Одеської області, у тому числі випадки посмертної діагностики ВІЛ-інфекції. Помилкові

записи та записи про мешканців інших регіонів були вилучені з аналізу. Для обробки результатів використовувались стандартні методи статистичної обробки даних з використанням статистичного програмного пакету EpiInfo та програми Excel.

Дотримання етичних норм. При виконанні роботи не проводились клінічні або лабораторні обстеження окремих осіб, дизайн дослідження виключав можливість ідентифікації окремих осіб, таким чином, етичні норми, права пацієнтів та конфіденційність не порушені.

Термінологічні зауваження. На нашу думку, складність епідемічного процесу ВІЛ-інфекції та її реєстрації викликає необхідність уточнення існуючої термінології. Наприклад, в умовах виявлення та реєстрації випадків ВІЛ-інфекції, що традиційно склалась в Україні, поняття «захворюваність» може включати: кількість нових випадків ВІЛ-інфекції, що виникли в популяції за певний період; кількість випадків ВІЛ-інфекції, виявлених у популяції за певний період; кількість ВІЛ-інфікованих, що стали на облік у Центрах профілактики та боротьби зі СНІДом.

Кожен з цих показників має як власну цінність з точки зору епідеміологічної діагностики, так і притаманні йому недоліки. Проте, важливим для точності епідеміологічного аналізу є чітко розрізняти ці показники. Тому, ми пропонуємо застосовувати такі уточнюючі терміни:

- фактична захворюваність (*actual incidence*) – кількість нових випадків ВІЛ-інфікування у популяції (сукупній чи частковій) за певний проміжок часу. Цей показник можна отримати безпосередньо, під час когортних досліджень або за допомогою моделювання чи оцінок (екстраполяція, експертні оцінки, тощо). Відповідно слід було б розрізняти пряму, модельну та оціночну фактичну захворюваність;

- виявлена захворюваність (*detected incidence*) – кількість випадків ВІЛ-інфекції, виявлена під час досліджень за певний проміжок часу на певній території. У цей показник повинні включатись усі нові випадки встановлення ВІЛ-інфекції під час серологічних (вірусологічних) досліджень. Перевагою цього показника є його незалежність від постановки на облік у Центрах СНІДу, недоліком – можливість повторного включення осіб, що обстежуються анонімно. Оцінка кількості повторних обстежень є темою окремого дослідження;

- облікова захворюваність (*reported incidence*) – кількість випадків ВІЛ-інфекції, про які звітують Центри СНІДу за результатами взяття на облік ВІЛ-інфікованих осіб. Цей показник включатиме тільки осіб з підтвердженою ВІЛ-інфекцією, які звернулись за спеціалізованою медичною допомогою. Перевагою цього показника є його однозначність, чіткість та персоналізованість, можливість виявити додаткові епідеміологічні маркери (наприклад, захворюваність на опортуністичні інфекції,

стадія ВІЛ-інфекції, місце проживання, шлях інфікування тощо), недоліком – недооцінка захворюваності за рахунок осіб, що не встали на диспансерний облік, реєстрація осіб, яким наявність ВІЛ-інфекції було встановлено у попередні звітні періоди.

Використання таких уточнених термінів дозволить уникнути непорозуміння при порівнянні різних досліджень, при проведенні мета-аналізу, тощо.

У цій роботі ми будемо розглядати виключно облікову захворюваність на ВІЛ-інфекцію.

Результати досліджень та їх обговорення

Офіційним початком епідемії ВІЛ-інфекції в Одеській області вважається 1987 р., коли були виявлені та зареєстровані перші випадки ВІЛ-інфекції. Протягом 1987-1993 рр. реєструвались поодинокі випадки, а починаючи з 1994 р. розпочалось зростання захворюваності, яка досягла у 1996 р. найвищого за перші 15 років епідемії рівня. Після 1996 р. спостерігається деяке зниження захворюваності і період стабілізації, який тривав до 2001 р. Починаючи з 2002 р. спостерігається друга хвиля захворюваності, яка триває до теперішнього часу.

Крім рівня захворюваності, важливою характеристикою епідемічного процесу при будь-якому захворюванні, включаючи ВІЛ-інфекцію, є вік хворих [7-9]. Для більш детального розуміння динаміки облікової захворюваності на ВІЛ-інфекцію нами проведено поглиблене вивчення цього показника в окремих вікових групах.

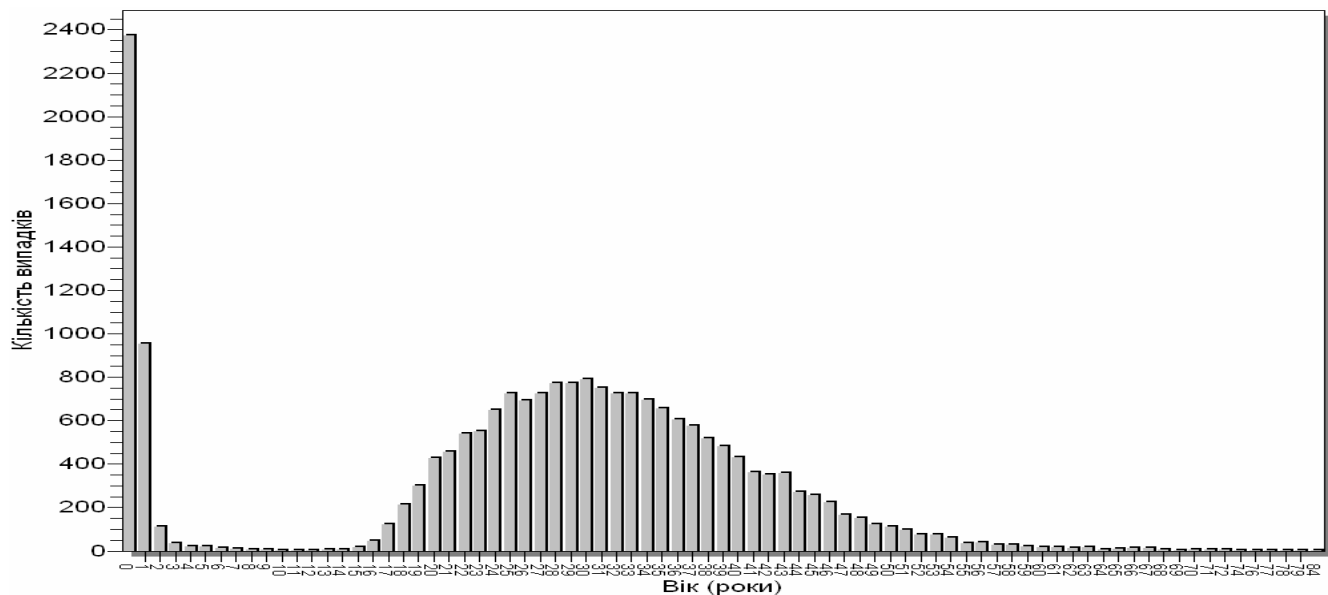
У цілому за період спостереження вік осіб, що встали на облік з приводу ВІЛ-інфекції, характеризується великим діапазоном значень (0-84 роки), розподіл частот наближений до нормального, але має важкі лівий та правий хвости (мал. 1). Середнє арифметичне віку склало 26,87 року, стандартне відхилення – 14,58 року, медіана – 29 років, інтерквартильний діапазон – від 21 до 36 років, проте найбільшу кількість випадків (мода) склали особи віком до 1 року.

Враховуючи наявність важкого лівого хвоста, при проведенні вивчення змін вікових характеристик ми включали в аналіз лише осіб старше 14 років.

Протягом 1994-2009 рр. відбувається поступове збільшення середнього віку осіб, що стають на облік (табл. 1).

Як видно, середнє арифметичне віку за період з 1994 по 2009 рр. збільшилось майже на 10 років, на 12 років збільшилось значення 75-го процентилю, хоча 25-й процентиль зріс тільки на

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Розподіл за віком осіб, зареєстрованих як ВІЛ-інфіковані в Одеській області за період 1987-2009 рр.

Таблиця 1

Вікові характеристики осіб, зареєстрованих як ВІЛ-інфіковані в Одеській області (1994-2009 рр.)

Рік	Середнє арифметичне	Діапазон	Стандартне відхилення	Мода	Медіана	Інтерквартильний діапазон	
						25 %	75 %
1994	26,50	16,30	4,04	25	27	25,0	30,0
1995	27,83	53,90	7,34	26	26	22,0	33,0
1996	27,02	53,13	7,29	21	26	21,0	31,0
1997	28,05	58,19	7,63	22	27	22,0	32,0
1998	28,93	57,97	7,61	24	27	23,0	34,0
1999	30,48	68,82	8,30	25	29	24,0	35,0
2000	31,19	68,50	8,28	27	30	25,0	36,0
2001	30,89	61,61	7,85	27	30	25,0	36,0
2002	31,84	64,55	8,03	28	31	26,0	37,0
2003	32,25	61,12	7,82	30	31	27,0	37,0
2004	33,19	73,18	8,55	29	32	27,0	38,5
2005	33,36	71,71	8,47	30	33	27,0	39,0
2006	34,19	78,53	8,86	32	33	28,0	40,0
2007	34,15	84,40	9,19	30	33	28,0	40,0
2008	34,02	85,51	9,25	32	33	27,0	40,0
2009	35,57	85,40	9,24	34	35	29,0	42,0

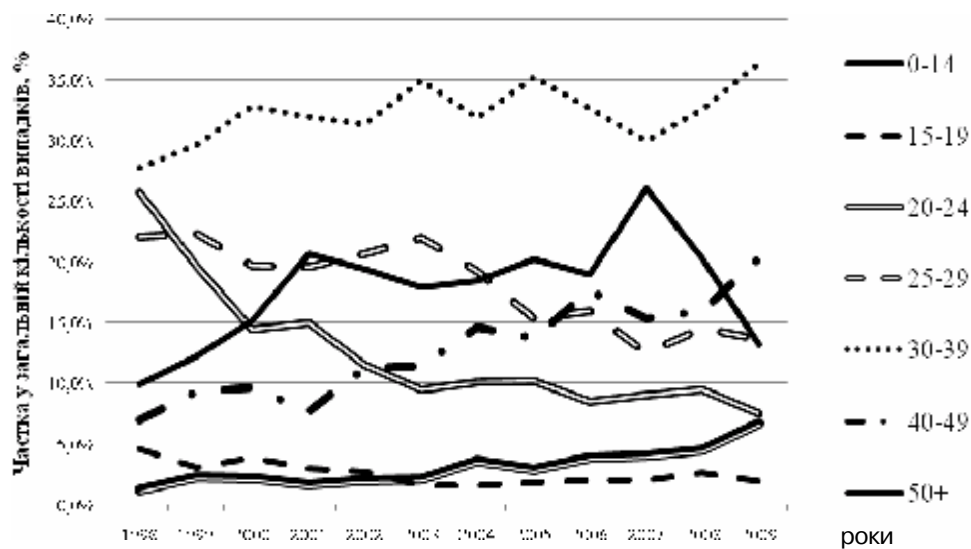
4 роки, зросли також мода та медіана вікового розподілу. Тобто, відбувається певний процес «старішання» епідемії. Для детального вивчення цього процесу нами був проведений аналіз захворюваності у вікових групах 0-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-39, 40-49 та 50 років і старші.

Традиційно при проведенні епідеміологічного аналізу облікової захворюваності на ВІЛ-інфек-

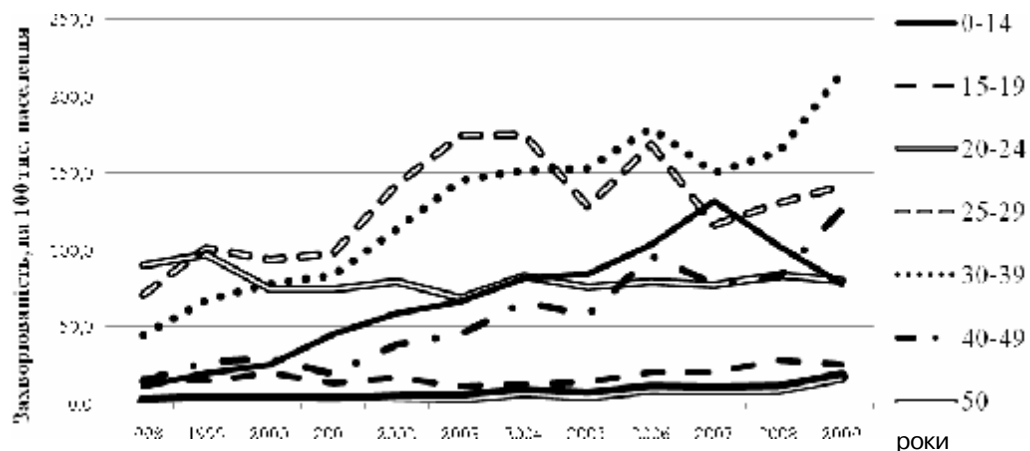
цію у розрізі вікових груп використовується екстенсивний показник частки випадків в окремих вікових групах серед загальної кількості випадків. Цей показник чітко демонструє внутрішню вікову структуру епідемічного процесу, проте не враховує відмінності та динаміку демографічних характеристик населення. При цьому, демографічні процеси навіть за невеликі проміжки часу досить суттє-

во змінюють вікову структуру населення. Так, за даними Держкомстату України, за період з 2001 р. (коли відбувся Всеукраїнський перепис населення) до 2010 р. серед загального населення Одеської області частка осіб віком 0-14 р. скоротилась з 16,8 до 14,9 %, 15-19 р. – з 8,2 до 6,1 %, 20-24 роки – збільшилась з 7,4 до 8,1 %, 25-29 років – з 7,4 до 8,5 %, 30-39 років – зросла з 14,0 до 14,9 %, 40-49 років – зменшилась з 14,9 до 13,8 %, старше 50 років – зросла з 31,2 до 36,6 %. Тобто, змінюється вікова структура населення, що відображається й на структурі захворюваності. Водночас, інтенсивні показники, розраховані для відповідних

вікових груп, не чутливі до змін демографічної структури. Враховуючи це, нами проведений паралельний аналіз вікових характеристик епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Одеській області з використанням частки хворих окремих вікових груп у загальній кількості хворих, які стали на облік (мал. 2), та показника облікової захворюваності серед населення окремих вікових груп (мал. 3). Порівняння проводилось починаючи з 1998 р., коли, після вибухоподібного розвитку епідемії ВІЛ-інфекції 1994-1997 рр., характеристики епідемічного процесу набувають певної стабільності.



Мал. 2. Частка окремих вікових груп у загальній кількості облікових випадків ВІЛ-інфекції в Одеській області (1998-2009 рр.).



Мал. 3. Динаміка показника облікової захворюваності на ВІЛ-інфекцію в окремих вікових групах населення Одеської області (1998-2009 рр.).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У результаті проведеного аналізу встановлені суттєві відмінності у характеристиках динаміки захворюваності у різних вікових групах та при використанні різних показників.

У віковій групі 15-19 років криві обох показників досить подібні. Крива екстенсивного показника подібна до параболи з екстремумом у 2003-2004 рр. Апроксимація поліноміальною кривою другого ступеня ($y=0,0004x^2-0,0077x+0,0511$) дає високу вірогідність апроксимації ($R^2=0,7879$). У період 2005-2008 рр. частка вікової групи зростала, а у 2009 р. відбулось досить різке зниження цього показника. Проте лінійний тренд за 2005-2009 рр. має тенденцію до зростання з помірною вірогідністю апроксимації ($y=0,0012x+0,0144$; $R^2=0,4949$). Крива інтенсивного показника теж має параболічну форму, найнижче значення спостерігалось у 2003 р., після чого до 2009 р. був підйом з певними коливаннями. У 2009 р. захворюваність незначно знизилась, але не досягла рівня 2007 р. Крива захворюваності добре апроксимується поліноміальною кривою другого ступеня ($y=0,2684x^2-2,5746x+20,063$; $R^2=0,7205$). Висхідна частина графіку (2003-2009 рр.) має чіткий позитивний лінійний тренд ($y=2,8354x+7,7555$; $R^2=0,8959$).

Для вікової групи 20-24 роки екстенсивний показник демонструє неухильне зниження (з 25,8 % у 1998 р. до 7,6 % у 2009 р.), крива наближена до низхідної гілки параболи й апроксимується з високим ступенем вірогідності поліноміальною кривою другого ступеня ($y=0,002x^2-0,040x+0,274$; $R^2=0,926$). У той же час інтенсивний показник після підвищення у 1998-1999 рр. (89,9-96,8 на 100 тис. населення відповідного віку), стабілізувався, коливаючись у діапазоні 68,5-83,3 на 100 тис. населення (середній рівень 77,3) з незначною тенденцією до зростання у 2005-2009 рр. (лінійний тренд: $y=1,214x+75,201$; $R^2=0,4332$).

Для екстенсивного показника, що характеризує епідемічний процес, у віковій групі 25-29 років теж характерне зниження (з 22,1 до 13,6 %), при цьому крива апроксимується прямою з високим ступенем вірогідності ($y=-0,008x+0,238$; $R^2=0,795$). У той же час інтенсивний показник характеризується значними коливаннями (діапазон 70,7-174,9 на 100 тис. населення). З достатнім ступенем вірогідності ($R^2=0,819$) крива динаміки інтенсивного показника описується лише поліноміальною кривою 6 ступеня. Останній екстремум спостерігався у 2007 р., після чого показник зростає, апроксимуючись прямою з високою достовірністю ($y=12,53x+104,0$; $R^2=0,996$).

Частка вікової групи 30-39 років у загальній кількості випадків протягом 1998-2009 рр. характеризувалась значними коливаннями у діапазоні 27,7-36,4 %, маючи при цьому незначну тенденцію до зростання ($y=0,004x+0,2969$; $R^2=0,3325$). У той же час інтенсивний показник у цій віковій групі протягом 1998-2009 рр. зріс у 4,8 разу (з 44,9 до 214,6 на 100 тис. населення відповідної вікової групи). При цьому тенденція до зростання чітко виражена, крива захворюваності апроксимується прямою з високим ступенем вірогідності ($y=13,42x+41,69$; $R^2=0,9013$).

Для вікової групи 40-49 років характерне зростання як частки у загальній кількості зареєстрованих випадків, так й показника захворюваності. При цьому екстенсивний показник зростає повільніше (лінійний тренд $y=0,0107x+0,0588$; $R^2=0,8827$), ніж інтенсивний ($y=8,8815x-1,2239$; $R^2=0,8706$).

Частка осіб віком 50 років і старше за період 1998-2009 рр. зросла з 1,2 до 6,7 % і тенденція до зростання чітко простежується. Інтенсивний показник захворюваності також має чітку тенденцію до зростання (1,0 у 1998 р. проти 17,5 у 2009 р.). При цьому темпи зростання інтенсивного показника вищі, ніж екстенсивного.

Узагальнюючи динаміку екстенсивних та інтенсивних характеристик (табл. 2), слід констатувати, що «старішання» епідемії ВІЛ-інфекції відбувається не за рахунок зниження захворюваності у молодших вікових групах, а за рахунок збільшення кількості осіб старшого віку, що звертаються за спеціалізованою медичною допомогою і стають на облік у Центрах боротьби зі СНІДом. При цьому вивчення інтенсивних показників облікової захворюваності у різних вікових групах чіткіше демонструє особливості динаміки епідемічного процесу. Однак, на нашу думку, причини «старішання» епідемії потребують подальшого дослідження.

Особливу цікавість викликає динаміка захворюваності у віковій групі 0-14 років. Для обох показників виявляється досить висока подібність динамічного ряду, хоча екстенсивний показник демонструє стабільне плато у період 2001-2006 рр., яке відсутнє для інтенсивного показника. Для обох показників виявлений пік у 2007 р., після якого спостерігається зниження. Проте слід зазначити, що до цієї групи включаються як діти зі встановленим позитивним ВІЛ-статусом, так і діти віком до 18 місяців, у яких визначаються антитіла до ВІЛ, проте ще не встановлений остаточно факт

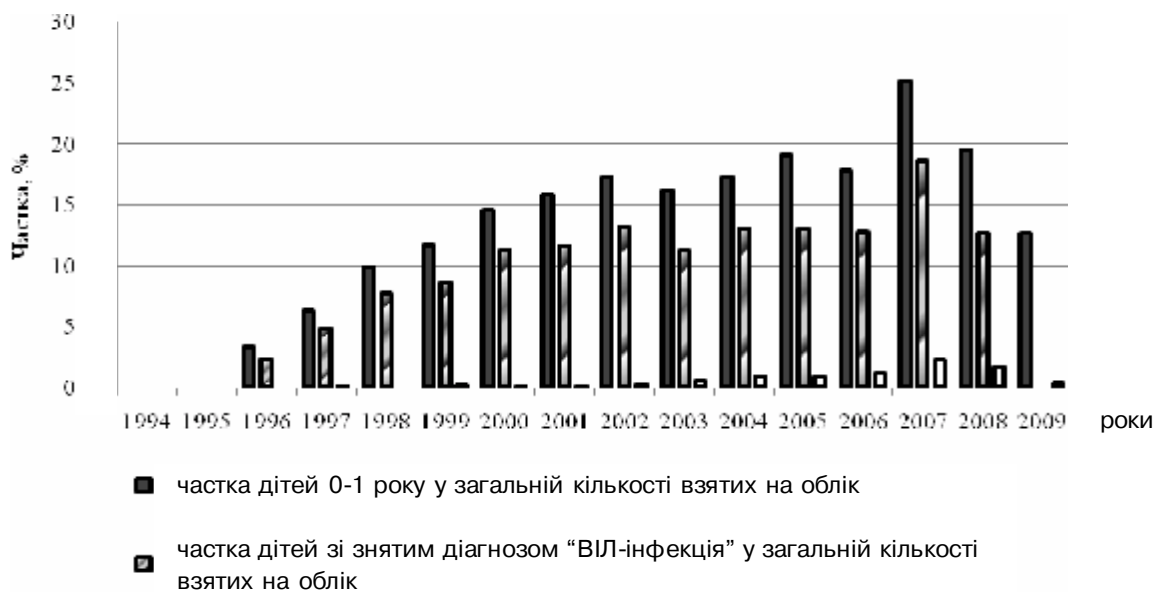
інфікованості вірусом. Тому важливим є розуміння, наскільки велика частка дітей віком до 18 місяців з остаточно невизначеним фактом ВІЛ-інфікування у загальній обліковій захворюваності на ВІЛ-інфекцію. В Одеській області діти віком від 0 до 1 року 11 місяців 29 днів у структурі загальної облікової захворюваності на ВІЛ-інфекцію у

досліджуваній період становили до 15-25 %. При цьому діагноз ВІЛ-інфекції після обстеження у віці 18 місяців підтверджується не більш, ніж у 2,5 % від загальної кількості ВІЛ-позитивних осіб, взятих на облік (мал. 4), а з розвитком профілактики вертикальної трансмісії ця частка буде ще більше скорочуватися.

Таблиця 2

Тенденції розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції у різних вікових групах за екстенсивними та інтенсивними показниками

Вікова група	Частка у загальній кількості випадків	Інтенсивний показник захворюваності
15-19	Тенденція до помірного зростання	Чітка тенденція до зростання
20-24	Тенденція до зниження	Нестійка тенденція до зростання
25-29	Тенденція до зниження	Тенденція до зростання
30-39	Незначна тенденція до зростання	Чітка тенденція до зростання
40-49	Тенденція до зростання	Тенденція до зростання
50 і старші	Тенденція до зростання	Тенденція до зростання



Мал. 4. Динаміка частки дітей віком 0-1 рік у структурі загальної облікової захворюваності на ВІЛ-інфекцію в Одеській області (дані про дітей, яким знято діагноз «ВІЛ-інфекція» за 2009 р. не наводяться).

Таким чином, кількість дітей, народжених інфікованими матерями, може суттєво деформувати картину захворюваності у регіоні, коли облікова «захворюваність» дітей збільшується пропорційно («дублює») кількості ВІЛ-позитивних жінок фертильного віку та народжуваності у регіоні. При цьому облікова захворюваність серед

дітей набагато більша, ніж реальна захворюваність.

Слід врахувати, що встановлення діагнозу «ВІЛ-інфекція» новонародженим на підставі серологічних досліджень до досягнення ними 18-місячного віку розроблено і впроваджено у практику Правилами медичного огляду з метою виявлен-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня ВІЛ-інфекції, обліку ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД та медичного нагляду за ними у 1998 р. [10]. Текст Правил не уточнює, чи застосовується такий підхід для епідеміологічного моніторингу. У той же час загальноновизнаною світовою практикою є застосування диференційованих систем визначення випадку ВІЛ-інфекції: окремо – з метою клінічної діагностики та лікування, окремо – з метою епідеміологічного нагляду. При цьому слід зауважити, що загальноприйняті визначення випадку ВІЛ-інфекції для цілей епідеміологічного моніторингу використовують лише такі лабораторні критерії, які виключають помилкову діагностику ВІЛ-інфекції за рахунок наявності материнських антитіл. Так, ВООЗ 2007 р. для здійснення епіднагляду рекомендує включати випадки серед дітей молодше 18 місяців з 2-разовим позитивним результатом дослідження на наявність ВІЛ або його компонентів (РНК або ДНК), чи р24 антигену, проведеними послідовно у віці більше 4 тижнів від народження [11]. При цьому позитивний результат серологічного дослідження не рекомендується для звітування про ВІЛ-інфекцію у дітей віком до 18 місяців. Аналогічне визначення випадку ВІЛ-інфекції для цілей епіднагляду прийняте Європейським CDC [12]. Центр з контролю за захворюваннями США використовує два визначення лабораторно підтвердженого випадку ВІЛ-інфекції у дітей віком до 18 місяців [13]. Перше визначення – можливого (*presumptive*) діагнозу – включає позитивний результат вірусологічного дослідження одного зразка. Друге визначення – остаточно підтвердженого (*definitive*) діагнозу – відповідає визначенню ВООЗ. У будь-якому випадку, позитивні результати серологічного дослідження на наявність антитіл до ВІЛ не є підставою для визначення випадку як такого, що підлягає звітуванню, а значить – включенню у звітну захворюваність.

Тому, на нашу думку, у визначення випадку для епідеміологічного нагляду слід включати лише ВІЛ-позитивних дітей віком до 18 місяців, яким діагноз ВІЛ-інфекції підтверджено методами прямої ідентифікації вірусу (ПЛР, ІФА до р24 тощо).

Враховуючи вищенаведене, ми вважаємо, що проведення рутинного епідеміологічного нагляду слід здійснювати диференційовано в різних вікових групах з паралельним використанням екстенсивних та інтенсивних показників. Проведення такого аналізу потребує деякого удосконалення системи збору інформації про облікову захворюваність на ВІЛ-інфекцію. Вкрай необхідно

розробити (чи прийняти розроблені міжнародними організаціями – ВООЗ чи ECDC) визначення випадку ВІЛ-інфекції для цілей епіднагляду. При цьому доцільно було б виключити із загальної захворюваності на ВІЛ-інфекцію дітей віком до 18 місяців з не підтвердженим статусом інфікування ВІЛ. При цьому графу 1.3.2 таблиці 3000 форми статистичної звітності № 2 – ВІЛ/СНІД «Звіт про осіб із станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), річна» [14] можна було б виділити окремо і доповнити такими даними:

- відбулось пологів у ВІЛ-інфікованих жінок;
- народилось живими дітей у ВІЛ-інфікованих жінок;
- обстежено новонароджених на наявність антитіл до ВІЛ; виявились позитивними;
- обстежено на наявність ВІЛ чи його компонентів (антигенів); виявились позитивними.

Така модифікація звітних форм дозволить чіткіше відслідковувати динаміку епідемічного процесу за показником облікової захворюваності, проводити більш якісну епідеміологічну діагностику ситуації.

Висновки

1. Поглиблений аналіз вікової структури епідемічного процесу ВІЛ-інфекції за показником облікової захворюваності дає додаткову інформацію щодо груп підвищеного ризику, тенденцій розвитку епідемії.

2. Аналіз динаміки облікової захворюваності в окремих вікових групах свідчить про «дорослішання» епідемії ВІЛ-інфекції за рахунок збільшення захворюваності серед старших вікових груп при відсутності зниження захворюваності у молодших вікових групах.

3. Включення у загальний показник захворюваності випадків ВІЛ-позитивних дітей не несе додаткової епідеміологічної інформації при аналізі загальної захворюваності. Водночас, окремий облік і аналіз виявлення дітей з антитілами до ВІЛ важливий з точки зору оцінки та прогнозування обсягів обстеження та профілактичних заходів.

4. Необхідно розробити (або адаптувати існуюче) стандартне визначення випадку ВІЛ-інфекції для епідеміологічного нагляду.

5. Внесення змін в офіційні статистичні форми може покращити епідеміологічну діагностику ВІЛ-інфекції.

Фінансування та конфлікт інтересів

Робота здійснена у рамках виконання державної науково-дослідної роботи «Дослідити особли-

вості просторово-часової динаміки епідемічного процесу при створенні епідемічних ланцюгів ВІЛ-інфекції/туберкульозу на рівні м. Одеси та районів Одеської області», державний реєстраційний номер 0109V001514.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010. Доступ до матеріалу: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101129_SUR_HIV_2009.pdf
2. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Доступ до матеріалу: http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf
3. United Nations General Assembly, 65th session. Political Declaration on HIV/AIDS: Intensifying our Efforts to Eliminate HIV/AIDS (A/65/L.77). <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/LTD/N11/367/84/PDF/N1136784.pdf?OpenElement>
4. Strategies for disease-specific programmes 2010–2013. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2010. Доступ http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/100714_COR_Strategies_for_disease-specific_programmes_2010-2013.pdf
5. Аналіз епідемічної ситуації щодо ВІЛ-інфекції/СНІД за статистичними показниками (методичні рекомендації для лікарів-епідеміологів центрів з профілактики та боротьби зі СНІД). – К., 2006.
6. Черкасский Б.Л. Системный подход в эпидемиологии / Б.Л. Черкасский. – М.: Медицина, 1988. – 284 с.
7. Беляков В.Д. Эпидемиология: Учебник / В.Д. Беляков, Р.Х. Яфаев. – М.: Медицина, 1989. – 416 с.
8. Черкасский Б.Л. Эпидемиологический диагноз / Б.Л. Черкасский. – Л.: «Медицина», 1990. – 208 с.
9. Епідеміологія: Навчальний посібник / За ред. Ю.Д. Гоца, І.П. Колеснікової, Г.А. Мохорта. – К.: Асканія, 2007. – 360 с.
10. Правила медичного огляду з метою виявлення ВІЛ-інфекції, обліку ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД та медичного нагляду за ними, затверджені Постановою Кабінету Міністрів України від 18 грудня 1998 р. №2026 «Питання запобігання та захисту населення від ВІЛ-інфекції та СНІД».
11. World Health Organization (WHO). WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. – Geneva, Switzerland: WHO Press, 2007.
12. Commission Decision of 28/IV/2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council.
13. Schneider E. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years, United States, 2008 / E. Schneider., S. Whitmore, M.K. Glynn // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 05.12.2008 – Vol. 57, N RR-10. – P. 2-3.
14. Форма статистичної звітності № 2 – ВІЛ/СНІД «Звіт про осіб із станами та хворобами, що зумовлені вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), річна», затверджена наказом МОЗ України та Держкомстату України від 24.12.2004 № 640/663 «Про затвердження форм первинної облікової документації та форм звітності з питань ВІЛ-інфекції/СНІД та інструкцій щодо їх заповнення».

FEATURES OF THE HIV-INFECTION MORBILITY IN DIFFERENT AGES GROUPS IN ODESA REGION

O.V. Postnov, T.V. Herasymenko, S.V. Pozdnyakov, S.K. Servetsky, Yu.V. Pozhoha

SUMMARY. We analyzed the dynamics of the reported incidence of HIV infection in different age groups of the population of Odessa region. We compared the proportion of patients in specific age groups with the incidence by age and showed expediency of using both of them. We discovered that the significant part of registered people living with HIV are children without final confirmation of the disease. We proposed suggestions about case definitions for HIV among children aged <18 month and improving of existing statistical report forms.

Key words: HIV-infection, epidemiological analysis, incidence by age, case definition for surveillance.

Отримано 9.11.2011 р.

Г.О. Ковальова

ЖИТТЄЗДАТНІСТЬ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ФІКСОВАНИХ І ФАРБОВАНИХ ЗА ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТИМИ МЕТОДАМИ МАЗКАХ МОКРОТИННЯ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова» НАМН України»

Для дослідження життєздатності мікобактерій у мазках мокротиння після фіксації і фарбування за Цилем-Нільсеном застосовано метод мікрокультивування на предметному склі. Фіксація біологічного матеріалу при 75 °C протягом 1,5 год та в пофарбованих препаратах надійно знезаражує об'єкт. Після фіксації в полум'ї пальника в усіх мазках протягом 7 діб мікобактерії туберкульозу залишились живими. Життєздатні мікобактерії можуть являти небезпеку для лабораторного персоналу.

Ключові слова: фіксація, мікобактерії, мазки мокротиння, культивування на склі.

Незважаючи на новітні досягнення в бактеріології мікобактеріозів, за основу діагностики туберкульозу та контролю за лікуванням цієї хвороби в усьому світі прийнято бактеріоскопічне дослідження мазка мокротиння для виявлення кислотостійких бактерій. Цей простий, недорогий, загальнодоступний, швидкий, досить чутливий метод дає змогу виявити заразних хворих в різні періоди напруження патологічного процесу. Найефективнішою профілактикою туберкульозу є швидка діагностика та ізоляція бактеріовиділювачів для подальшого лікування, особливо стосовно пацієнтів з легеневою формою хвороби.

Для контролю якості діагностування за цим методом на етапі фарбування використовують позитивні та негативні фіксовані незабарвлені мазки.

У мікробіологічній практиці широко застосовується метод фіксації біологічних препаратів (мазків на предметному склі) шляхом термічної обробки (фіксація жаром – *heat fixing*).

Мета фіксації:

1. Закріплення мікроорганізмів і біоматеріалу в цілому на певній ділянці предметного скла.
2. Знешкодження біоматеріалу.

3. Набування стану, в якому біоматеріал проявляє стійкість до подальшого впливу різних хімічних речовин.

4. Поліпшення сприйняття біоматеріалом барвників.

Більшість джерел літератури вже більше ста років рекомендує для досліджень препарати, фарбовані за Грамом, Циль-Нільсеном, Хагеманном і іншими методами після термічної фіксації біологічного матеріалу. Вважають за раціональне проводити фіксацію в полум'ї спиртівки або газового пальника. Проте параметри цієї процедури в різних керівництвах з мікроскопічної техніки наводяться досить невизначено: швидко проводити тричі над полум'ям, так аби мазок прогрівався до 70-80 °C протягом 3-4 с тощо. В інших джерелах тривалість теплової обробки варіює від 2 до 10 с. Не зазначається чітко, чи це має бути сумарна експозиція, чи тривалість одного проведення скла через полум'я; не конкретизується, в якій частині полум'я проводити обробку, якої товщини скло рекомендується і таке інше. Найбільш поширеною рекомендацією щодо контролю температурної обробки препарату, наприклад, є: прикладання до тильної поверхні кисті вільної від мазка частини предметного скла. При так званій «правильній» фіксації скло має бути гарячим, але не викликати відчуття опіку (70-80 °C). Тобто, начебто все всім зрозуміло, та кожний робить по-своєму, але ж всі впевнені в надійності методу.

Основоположники різних методів забарвлення і фіксації біологічних мікроскопічних препаратів рекомендували використовувати фіксацію на підігрітих пластинках міді (П. Ерліх, 1832 р.).

М.Н. Никифоров (1885 р.) рекомендував використання нагріву в «особливий шафі при температурі 100-120-130 °C протягом відомого часу, залежно від того, в якому напрямі бажають провести дослідження».

У методичних рекомендаціях по контролю якості лабораторної діагностики туберкульозу методом прямої мікроскопії мазка мокротиння, забарвленого за Цилям-Нільсеном [1], рекомендують фіксувати мазки таким чином: скельця сухим мазком догори за допомогою пінцета повільно провести через верхню третину полум'я пальника 2-3 рази по 2-3 секунди. З метою дотримання безпеки персоналу та при великих обсягах роботи оптимальним є метод фіксації по А. Нейна: предметні скельця з мазками розкладають на металеві або емальовані лотки і поміщають в сушильну шафу, в якій їх спочатку висушують при 37 °С, у подальшому температуру підвищують до 105 °С і через 10 хв шафу вимикають [1]. При такому підступі досягаються надійне прикріплення мазка до скла і загибель мікобактерій, що знаходяться в матеріалі мазка, а також тих, що випадково попали на лоток. Фіксуюча температура не повинна перевищувати 105 °С, аби не змінити тинкторіальні властивості мікобактерій.

Згідно з інструкцією з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції [2], біопрепарати слід фіксувати, використовуючи один із способів: провести скельце (мазком догори) через полум'я 3-4 рази або на спеціальній нагрівальній платформі при 65-75 °С протягом 2 год.

У ряді досліджень [3-5] показано, що фіксація в полум'ї все ж таки не виконує одне з основних завдань: мікобактерії туберкульозу не гинуть у фіксованих мазках мокротиння. Крім того, фіксація в полум'ї може призводити до появи на мікропрепараті додаткового фону з продуктів горіння, що погано змивається [6].

Будь-який мазок патологічного матеріалу може бути потенційним фактором передачі для співробітників лабораторії (Smithwick, 1976). Хоча мікобактерії гинуть при фарбуванні мазків за методом Циля-Нільсена, залишається до сьогодні неясним, скільки ж часу бацили можуть проявляти життєздатність у фіксованих мазках до фарбування.

Матеріали і методи

Досліджено 28 зразків мокротиння від хворих на туберкульоз легень, бактеріовиділювачів, що знаходились на стаціонарному лікуванні. З кожного зразка мокротиння виготовлено 3 препарати для відповідного дослідження – 10 серій мазків по 3 препарати.

Перша серія не нагрівалась і являла собою контроль. З мазками другої, третьої, четвертої, п'ятої та шостої груп було проведено термічну фіксацію у полум'ї – скельця брали пінцетом так, щоб мазок розташову-

вався зверху, проводили 2-3 рази через верхню частину полум'я пальника.

В цьому, восьмому та дев'ятому досліді зразки фіксовано шляхом нагрівання при 75 °С у пічці типу драй-блок DBMS-40 фірми "BioSan", Латвія, час фіксації становив 30 хв, одну та півтори години відповідно.

Десяту серію мазків фіксовано в полум'ї пальника та пофарбовано за методом Циля-Нільсена.

Для виявлення живих мікобактерій туберкульозу в мазках мокротиння після термічної фіксації було використано метод культивування мікобактерій на предметних скельцях. Зразки культивували у середовищі з кров'ю. 3-тю, 4-ту, 5-ту і 6-ту серії мазків культивували відповідно через 24, 48, 72 год і 7 діб після фіксації.

Життєздатність мікобактерій в пофарбованих мазках досліджувалась в такий саме спосіб.

Досліджуваний матеріал обробляли 0,5 % розчином N-ацетил-L-цистеїну з 1 % розчином гідроксиду натрію протягом 15 хв при кімнатній температурі, центрифугували 15 хв швидкості 3000 g, температурі +15 °С. З осаду готували мазки на стерильних вузьких скельцях, які було отримано шляхом розрізання предметного скла вздовж на 2 частини. Мазки готувались на 1/3 частині скельця, яке укладалось в стерильну чашку Петрі. Сушка мазків проводилась у витяжній шафі без додаткового підігрівання.

Для отримання культури використовувалось кров'яне середовище, рекомендоване наказом МОЗ України №45 від 06.02.2002 р. Контрольні мазки спочатку заливали 3 % розчином сірчаної кислоти на 2 хв для фіксації, потім тричі відмивали стерильною водою. Контрольні й дослідні зразки культивували шляхом занурення кожного скла у хімічні пробірки (16×150 мм), які містили 8 мл поживного середовища (цитратна гемолізована кров). Облік результатів проводився через 10 діб інкубації в термостаті при температурі 37 °С.

Цитратну кров гемолізували стерильною дистильованою водою в співвідношенні 1:5. Використовувалась донорська кров, вже непридатна для переливання.

З метою пригнічення супутньої флори до середовища було додано поліміксин Б (200 ОД/мл), триметоприм (10 мг/л), карбеніцилін (100 мг/л) та амфотерицин В (10 мг/л).

Після інкубації скельця було видалено із середовища, промити дистильованою водою і знезаражено 5 % розчином гіпохлориту натрію протягом 10 хв. Пробірки із середовищем було проавтоклавовано, мазки підсушено та пофарбовано за методом Циля-Нільсена. Проводилась мікроскопія при збільшенні ×10, окуляр ×10. Мікроскопію проводили за допомогою біокулярного мікроскопа Olympus CX-21, Японія. При знаходженні в мазках характерних мікроколоній, забарвлених в чер-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

воний колір, переплетених джгутів, так званих “кіс”, результат оцінювався за позитивний.

Дані додаткового бактеріологічного дослідження.

Всі зразки мокротиння з метою деконтамінації і гомогенізації було оброблено 4 % розчином гідроксиду натрія протягом 20 хв при температурі 20 °С. Проведено засів на середовища Левенштейна-Йенсена та Фінна-2, інкубовано в термостаті при 37 °С протягом 8 тижнів. Культури ідентифіковано як мікобактерії туберкульозу за наступними тестами: швидкість росту, пігментоутворення, продукція ніацину, відновлення нітратів, каталазна активність, термостабільність каталази (при 68 °С, рН 7,0), здатність росту на середовищі з паранітробензойною кислотою (500 мг/мл).

Результати досліджень та їх обговорення

В першому досліді всіх 84 контрольних зразків (висушених, але не фіксованих термічно), а також першій серії мазків, які було фіксовано у полум'ї

пальника і одразу культивовано, виявлено ознаки росту – при культивуванні на склі в середовищі з кров'ю відбулось формування корд-фактору мікроколоній.

Близько 9,50 % (n=8) бактерій залишаються живими в мазках одразу після фіксації у полум'ї пальника. Протягом двох діб залишаються живими мікобактерії у 7,14 % (n=6) випадків. Недостатньо надійно фіксовані бактерії проявили життєздатність протягом трьох діб у 4,76 % (n=4) зразків. В 2,38 % (n=2) фіксованих в полум'ї пальника позитивних мазків мокротиння мікобактерії туберкульозу вижили протягом семи діб (табл. 1).

При використанні для фіксації методу нагрівання при температурі 75 °С триваліше однієї години (1,5 години) ознак росту при культивуванні мазків не виявлено. При фіксації в такий спосіб протягом 1 години та 30 хвилин позитивний результат було отримано відповідно в 1 (1,19 %) і 3 (3,57 %) зразках.

Таблиця 1

Життєздатність мікобактерій у мазках, фіксованих в полум'ї пальника, шляхом нагрівання при температурі 75 °С, та у мазках, фарбованих за методом Циля-Нільсена (Ц-Н)

	Контрольна серія	Час після фіксації в полум'ї пальника					Час фіксації нагріванням при температурі 75 °С			Ц-Н
		0 год	24 год	48 год	72 год	7 діб	30 хв	1 год	1,5 год	
Кількість досліджених мазків	84	84	84	84	84	84	84	84	84	84
Кількість позитивних проб, абс	84	8	6	6	4	2	3	1	0	0
Відсоток позитивних проб	100,0	9,50	7,14	7,14	4,76	2,38	3,57	1,19	0	0

В жодному з пофарбованих за Цилем-Нільсеном мазків мокротиння ознак росту при культивуванні означено не було.

Як і очікувалось, результати досліді довели, що мікобактерії не виживають в препаратах, пофарбованих за Цилем-Нільсеном. Це може бути пов'язано з тим, що клітини мікобактерій руйнуються фенолом, який входить до складу барвника фуксину.

Дослідження показало, що фіксація в полум'ї пальника може бути недостатньо надійною, мікобактерії туберкульозу можуть проявляти життєздатність протягом 7 діб та створювати ризик зараження для працівників лабораторії.

Ще Allen [5] визначив, що 99 % (184 з 186) мазків мокротиння не були достатньо стерилізовані фіксацією у полум'ї. В інших дослідженнях,

де для фіксації використовували нагрівання при 75 °С протягом 2 годин, матеріал було знято стерильним тампоном і культивовано у рідкому живильному середовищі, ріст мікобактерій туберкульозу відзначено в 60 % (6 з 10) зразків (Blair et al., 1972) та у 80 % (8 із 10) досліджуваних мазків (Goldfogel & Sewell, 1981). Peluffo and Kantor (1984) в своїх дослідженнях визначили, що 87 з 171 (50,9 %) термічно фіксованих мазків мокротиння дали ріст культур мікобактерій. Тобто, отримані нами дані підтверджують ненадійність фіксації та знезараження мікобактерій широко використовуваними і сьогодні методами термічної обробки.

Висновки

Нами використано методику мікрокультивування мікобактерій на предметних скельцях в мазках харкотиння (n=52) після звичайної фіксації в

полум'ї пальника, фіксації нагріванням при 75 °C протягом двох годин і після фарбування за методом Циля-Нільсена.

В усіх мазках, фіксованих в полум'ї пальника, мікобактерії туберкульозу певний час залишилися живі – одразу після фіксації (n=23), через 24 год (n=9), 48 год (n=9), 72 год (n=6) і сім діб (n=5). В мазках, фіксованих нагріванням при 75 °C протягом двох годин, та в пофарбованих препаратах, росту мікобактерій не виявлено.

Результати дослідження свідчать, що термічна фіксація в полум'ї не є достатньо надійною. У ряді випадків не забезпечується знезараження матеріалу. В мазках, фіксованих у полум'ї пальника, мікобактерії ще проявляти життєздатність (принаймні до семи діб), що являє небезпеку для лабораторного персоналу.

Використання спеціальної нагрівальної платформи для фіксації біологічного матеріалу при 75 °C протягом 1,5 год забезпечує надійну фіксацію.

У сучасних умовах доцільно проводити процедуру термічної фіксації з дотриманням чіткого контролю за температурою і експозицією, наприклад з використанням сухожарових шаф або спеціалізованих пристроїв.

Література

1. Методические рекомендации по контролю качества лабораторной диагностики туберкулеза методом прямой микроскопии мазка мокроты, окрашенного по Цилю-Нильсену. – Донецк, 2004. – 19 с.
2. Наказ МОЗ України від 06.02.2002 р. №45. – Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції.

3. Survival of Tubercle Bacilli in Heat-fixed and Stained Sputum Smears Celso Luiz Cardoso/+ / [L.R. Bigao Giacomelli, C. Helbel, J.J. Sant. Ana et al.] // Mem. Inst. Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro). – 2001. – Vol. 96, N 2. – P. 277-280.

4. Method for inactivating and fixing unstained smear preparations of mycobacterium tuberculosis for improved laboratory safety / [P. Chedore, C. Th'ng, D.H. Nolan et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40, N 11. – P. 4077-4080.

5. Allen B.W. Survival of tubercle bacilli in heat-fixed sputum smears / B.W. Allen // Pathol. – 1981. – Vol. 34, N 7. – P. 719-722.

6. Chandrasekaran Sujatha. Modified sputum microscopy techniques sparing the use of alcohol for field application / Sujatha Chandrasekaran, T.R. Sreenivas, K. Chaudhuri // Ind. J. Tub. – 1991. – Vol. 38. – P. 87.

SURVIVAL OF TUBERCULOSIS BACILLI IN HEAT-FIXED AND STAINED SPUTUM SMEARS FOR GENERALLY ACCEPTED METHODS

H.O. Kovalyova

SUMMARY. To detect tuberculosis bacilli surviving in sputum smears after fixation and Ziehl-Neelsen staining used a slide culture. Fixation of biological material at 75 °C for 1.5 hours and in stained preparations reliably disinfected object. After fixation in the flame of the burner in all smears for 7 days mycobacterium tuberculosis remained living. Viable tubercle bacilli remaining in heat-fixed sputum smears may present an infection risk to laboratory staff.

Key words: fixation, mycobacteria, sputum smears, slide culture.

Отримано 10.10.2011 р.

**В.С. Копча, М.А. Андрейчин, Ж.О. Ребенок, О.В. Давидович, Н.Я. Давидович,
К.М. Легеза, Н.Г. Шпікула**

СУЧАСНІ АНТИБІОТИКИ ТА ПРИНЦИПИ РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ (ЧАСТИНА II)*

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; м. Мінськ; Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ); Управління громадського здоров'я та санітарно-епідемічного благополуччя МОЗ України; Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина»

Продовжено розгляд основних відомостей про сучасні групи антибіотиків (А), їх властивості, способи застосування, явища синергізму та антагонізму. Висвітлено правила раціональної антибіотикотерапії (АТ).

Ключові слова: антибіотики, групи антибіотиків, раціональна антибіотикотерапія.

14. АНТИБІОТИКИ РІЗНИХ ГРУП

Хлорамфенікол (левоміцетин, левоміцетин стерат, левоміцетин сукцинат).

Механізм дії: інгібіція синтезу білка бактерійної клітини.

Спектр дії широкий: коки, у т.ч. пневмокок, менінгокок, *M. catarrhalis*, грамнегативні бактерії, у т.ч. *H. influenzae*.

Тип дії: на пневмокок, менінгокок і *H. influenzae* – бактерицидний, на інші – бактериостатичний. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Можлива побічна дія: гематотоксичність, «сірий синдром» у новонароджених з пригніченням серцево-судинної активності (схильність до колапсу, серцевої недостатності), гепатотоксичність, нейротоксичність, диспепсія.

Дози: всередину 0,5 г 4 рази/добу незалежно від вживання їжі або внутрішньовенно; 0,5-1,0 г 2-3 рази/добу, максимально 100 мг/кг/добу (внутрішньовенному введенню слід віддавати перевагу перед внутрішньом'язовим).

Дітям старше 1 року – 50-100 мг/кг/добу в 4 введення. До трирічного віку застосування не доцільне через можливу токсичність.

Хлорамфенікол для місцевого застосування (лінімент, піхвові супозиторії) випускається під назвою СИНТОМІЦИН.

Тіамфенікол гліцинат ацетилцистеїнат.

Це комплексний препарат, що включає антибіотик тіамфенікол і муколітик ацетилцистеїн. Тіамфенікол іноді відносять до групи хлорамфеніколу (амфеніколів). Бактерицидний (пригнічує синтез пептогліканів клітинної стінки), володіє широким спектром протимікробної дії. Особливо активний стосовно *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* та деяких анаеробів.

Дози: внутрішньом'язово по 0,5 г 2-3 рази/добу.

Дітям віком до 2 років – по 0,125 г 2 рази/добу; від 3 до 6 років – по 0,25 г двічі; від 7 до 12 років – по 0,25 г 3 рази/добу.

Фузидин (диетаноламіну фузидат, фузидин-натрій, фузидієва кислота, фуциталмік).

Механізм дії: інгібіція синтезу білка – бактериостатик.

Спектр дії вузький: грампозитивні коки, у т.ч. PRSA і MRSA, *C. difficile*, низька активність до стрептококів. Тому основними показаннями до застосування є стафілококові інфекції при алергії або стійкості до β -лактамів (як правило, у поєднанні з рифампіцином, еритроміцином, лінкозамідами); *C. difficile*-асоційована діарея, псевдомембранозний коліт (як препарат резерву).

Можлива побічна дія: диспепсія, гепатотоксичність, флебіти (при внутрішньовенному введенні).

Дози: 0,5-1,0 г 3 рази/добу, всередину за 1 год до їди.

Дітям – 30-60 мг/кг/добу всередину 3-4 рази.

Рифаміцин SV (рифогал, рифоцин).

А широкого спектру дії, отриманий з промислового грибка *Streptomyces mediterranei*. У низьких концентраціях активний проти стафілококів, гемо-

* – продовження статті. Початок – у № 4(66)'2011.

літичних стрептококів, пневмококів, мікобактерій туберкульозу і грампозитивних коків; у вищих концентраціях – проти *E. coli*, *Proteus spp.* Активний також до штамів мікроорганізмів, резистентних до напівсинтетичних пеніцилінів і цефалоспоринов. Діє бактерицидно. Механізм дії пов'язаний з пригніченням синтезу РНК шляхом утворення комплексу з ДНК-залежною РНК-полімеразою.

Дози: внутрішньом'язово дорослим і дітям старше 6 років з масою тіла понад 25 кг – по 0,5-0,75 г кожні 8 і 12 год. Внутрішньовенно – 0,5 г/добу 2-4 рази.

Дітям до 6 років – по 125 мг внутрішньом'язово або 10-30 мг/кг внутрішньовенно кожні 12 год.

Рифампіцин (бенеміцин, еремфат 600, коксайд, макос, Р-цин, римактан, римпацин, рисима, рифадин, рифамор, рифампін, тибіцин, тубоцин) – напівсинтетичний похідний рифаміцину.

Тип дії – бактерицидний, механізм дії – пошкодження ендоплазматичної мембрани й пригнічення синтезу нуклеїнової кислоти.

Спектр дії широкий: грампозитивні коки, у т.ч. стафілококи PRSA і частково MRSA, гонококи, менингококи, грамнегативні бактерії, у т.ч. *H. influenzae*, а також хламідії та мікоплазми, мікобактерії туберкульозу.

Можлива побічна дія: забарвлення сечі й слини в червоний колір, гепатотоксичність, гематотоксичність (тромбоцитопенія, гемоліз), артралгії, міалгії.

Дози: всередину 0,45-0,6 г/добу за 1 год до їди 2-3 рази, при туберкульозі – 0,45 г 1 раз/добу.

Дітям – 10-20 мг/кг/добу, максимум 600 мг/добу 1-2 рази.

Рифабутин (мікобутин).

Механізм, спектр дії і тип дії подібні з рифампіцином, але активність проти мікобактерій туберкульозу посилена в 10 разів. Використовується переважно як новий протитуберкульозний препарат, у тому числі при антибіотикорезистентних формах туберкульозу, але може застосовуватися як антибіотик широкого спектру дії.

Дози: 0,45-0,6 г/добу всередину.

Дітям – 0,3 г/добу 1-2 рази.

Рифаксимін (нормікс).

А широкого спектру дії. Практично не всмоктується з травного каналу і тому діє в його просвіті. При зовнішньому застосуванні не всмоктується через шкірні покриви, що виключає можливість резорбтивної дії.

Дози: дорослим і дітям старше 12 років – 10-15 мг/кг 2-4 рази на добу. Разова доза – 0,2-0,4 г.

Дітям до 12 років – 20-30 мг/кг/добу.

Фосфоміцин трометамол (монурал).

Механізм дії: інгібіція синтезу пептидоглікану клітинної стінки бактерій. Тип дії бактерицидний. Спектр дії переважно вузький – активний стосовно грамнегативної флори, слабо діє на MRSA й ентерокок. Не діє на *P. aeruginosa*.

Можлива побічна дія: диспепсія, забарвлює сечу й слину у жовтогарячий колір.

Дози: всередину при гострому циститі 3,0 г одноразово; при рецидивному – 2 дози по 3,0 г через 24 год.

Дітям старше 5 років: всередину 2,0 г 1 раз/добу.

Мупіроцин (бактробан).

Механізм дії уточнюється. Залежно від концентрації проявляє бактериостатичну або бактерицидну дію. Спектр дії широкий: на грампозитивні та грамнегативні інфекції шкіри (гнійна і гноячкова інфекція шкіри). Антибіотик місцевої дії. Найважливіша відмінна риса мупіроцину – висока активність проти стафілококів, включаючи штами, резистентні до пеніциліну, аміноглікозидів, макролідів, лінкозамідів, у тому числі MRSA. Практично не впливає на нормальну мікрофлору шкіри.

Дози: дорослим і дітям – мазь 2 % наноситься на місце ураження 3-5-7 разів/добу.

Уникати попадання мазі в очі.

Спектиноміцин (кірин, тробіцин).

Структурно подібний до аміноглікозидів, є аміноциклітолом. Механізм дії уточнюється. Тип дії бактериостатичний. Спектр дії вузький – тільки на гонокок – антибіотик спрямованої дії. Частіше використовується при алергії на β-лактами.

Дози: 2,0-4,0 г/добу внутрішньом'язово, одноразово.

Дітям – 30-40 мг/кг/добу одноразово.

Діоксидин.

Синтетичний препарат, який має бактерицидну дію і володіє широким антимікробним спектром. У зв'язку з високою токсичністю пристосований для місцевого застосування – для зрошення інфікованих ран, промивання порожнин, інстиляції в сечовий міхур.

Застереження! Левоміцетин несумісний з глюкозою і препаратами, що пригнічують кровотворення, барбітуратами, бутамідом, дифеніном, неодикумарином.

Рифампіцин не можна комбінувати з пероральними антикоагулянтами, антидіабетичними засобами.

Рифампіцин – індуктор мікосомальних ферментів печінки, тому прискорює метаболізм багатьох лікарських препаратів (серцеві глікозиди, теофілін, глюкокортикостероїди, контрацептиви й ін.).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Фосфоміцин потенціює антибактерійну дію β -лактамів та аміноглікозидів [1-5].

15. ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ

Залежно від хімічної структури антимікотики поділяють на декілька груп, що відрізняються за особливостями спектру активності, фармакокінетикою і клінічним застосуванням.

Класифікація протигрибкових препаратів

Антибіотики – полієни:

амфотерицин В,
амфотерицин В ліпосомальний,
ністатин,
леворин,
натаміцин.

Азоли:

для системного застосування:

кетоконазол,
флуконазол,
вориконазол,
ітраконазол;

для місцевого застосування:

клотримазол,
міконазол,
біфоназол,
ізоконазол,
оксиконазол,
еконазол.

Алліламіни:

для системного застосування:

тербінафін;

для місцевого застосування:

нафтифін.

Ехінокандини:

каспофунгін.

Піримідини:

для системного застосування:

флуцитозин;

для місцевого застосування:

циклопірокс.

Препарати різних груп:

для системного застосування:

грізеофульвін,
калію йодид;

для місцевого застосування:

аморолфін [4].

Механізм дії **полієнів** – пошкодження ендоплазматичної мембрани грибових клітин за рахунок зв'язування з ергостеролом, що входить до їх складу. Тип дії залежить від концентрації: фунгістатичний або фунгіцидний. Спектр дії широкий, включаючи кандиди, аспергіли, криптококи, гісто-

плазми й ін. Однак при місцевому застосуванні (ністатин, леворин, натаміцин) вони діють переважно на *Candida spp.* Полієни активні також стосовно деяких найпростіших – трихомонад (натаміцин), лейшманій та амєб (амфотерицин В).

Можлива побічна дія: підвищення температури тіла, нудота, блювання, нефротоксичність, серцева аритмія, фібриляція шлуночків, асистолія, зниження або підвищення артеріального тиску, гематотоксичність, ототоксичність, гепатотоксичність [1].

Амфотерицин В (фунгізон, фунгілін).

Дози: тест-доза – 1 мг у 20 мл 5 % розчину глюкози внутрішньовенно протягом години; повільно внутрішньовенно 0,25 мг/кг/добу одноразово з поступовим підвищенням до 1,0 мг/кг/добу, максимальна доза 1,5 мг/кг/добу. Препарат вводять з інтервалом в 1-2-3 доби (не щодня) в терапевтичній дозі. Препарат дуже токсичний! Тому він практично завжди застосовується за життєвими показаннями.

Амфотерицин В ліпосомальний (амбізом).

Його отримують шляхом інкапсулювання амфотерицину В у ліпосоми (крапельки жиру, які утворюються при диспергуванні у воді фосфоліпідів), що забезпечує вивільнення активної речовини тільки при зіткненні з клітинами гриба й інтактність до нормальних тканин. Тому препарат зберігає терапевтичну дію при різкому зменшенні побічних явищ.

Доза: 1,0-3,0 мг/кг/добу при системних мікозах, внутрішньовенно крапельно.

Ністатин (ністатин ріво).

Діє на гриби роду *Candida*. Дія тільки місцева, тобто на слизові оболонки.

Дози: 500 тис. ОД 4 рази/добу всередину (при кишковому кандидозі), защічно, розсмоктуючи таблетку, а також вагінально при місцевому кандидозі. Доза може бути подвоєна.

Дітям – 100-250 тис. ОД 4 рази/добу.

Леворин (леворидон, леворину натрієва сіль).

Як і інші полієни, практично не всмоктується в травному каналі та при місцевому застосуванні. Активний проти патогенних дріжджових грибів, зокрема грибів роду *Candida*. У деяких випадках діє при клінічній неефективності ністатину.

Дози: водний розчин (1:500) для полоскання 2-3 рази на добу протягом 15-20 діб (при кандидозі ротоглотки і піхви); всередину 500 000 ОД 2-4 рази на добу протягом 10-12 днів (при кандидозі травного каналу).

Дітям до 2 років – 25-30 тис. ОД/кг/добу, від 2 до 6 років – по 20-25 тис. ОД/кг/добу, старше

6 років – у разовій дозі 200-250 тис. ОД 2-4 рази на добу. Курс лікування – 7-14 діб.

Застереження! При одночасному застосуванні амфотерицину В з мієлотоксичними препаратами (метотрексат, хлорамфенікол та ін.) зростає ризик розвитку анемії та інших порушень кровотворення. При його поєднанні з нефротоксичними препаратами (аміноглікозиди, циклоспорин та ін.) зростає ризик тяжких порушень функції нирок, а при поєднанні з некалійзберігаючими діуретиками і глюкокортикоїдами – ризик розвитку гіпокаліємії, гіпомагніємії. Амфотерицин В може підвищувати токсичність серцевих глікозидів. Препарат несумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду та іншими розчинами, що містять електроліти.

Протигрибкові хіміопрепарати

Імідазоловий ряд

Тип дії переважно фунгістатичний. Спектр дії широкий, забезпечується вплив на: кандиди, аспергіли, дерматоміцети та інші гриби. Резистентні *C. glabrata* і *C. krusei*.

Кетоконазол (мікозорал, нізорал, ороназол).

Широкий спектр дії (близький до амфотерицину В). Однак через високу токсичність використовується тільки місцево.

Можлива побічна дія: біль голови, сонливість, гепатотоксичність, диспепсія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз.

Дози: усередину 0,4 г/добу, одноразово під час їди.

Дітям – 3 мг/кг/добу одноразово.

Міконазол (гінезол 7, гіно-дактанол, гіно-мікозал, дактанол, дактарин, мікозон).

Гель для вживання всередину (тримати у роті якомога довше) призначають по 62 мг 4 рази/добу.

Дітям віком до 1 року – по 31 мг 4 рази/добу.

Застереження! Імідазолові похідні посилюють дію антикоагулянтів, пероральних цукорзнижуючих препаратів, гідрохлортиазиду, дифеніну. Антациди, сукральфат, H_2 -блокатори та інгібітори протонної помпи зменшують біодоступність кетоконазолу та ітраконазолу. Кетоконазол порушує метаболізм алкоголю і може спричиняти дисульфірамоподібні реакції. Рифампіцин та ізоніазид несумісні з імідазолами, оскільки посилюють їх метаболізм у печінці, знижуючи концентрації в плазмі.

Тріазоловий ряд

Флуконазол (дифлазон, дифлюкан, медофлюкон, мікомакс, мікосист, флуконазол-веро, флуко-рал, флукорик, флусеніл, флюкостат, форкан).

Спектр дії: кандиди, криптокок, кокцидії, дерматоміцети. Однак неефективний щодо аспергіл.

Дози: при дисемінованому кандидозі 0,4 г у першу добу, далі – 0,2 г одноразово всередину або внутрішньовенно; при кандидозі слизових оболонок – 0,05-0,1 г/добу; при вагінальному кандидозі 0,15 г одноразово.

Дітям – усередину, внутрішньовенно 3-6 мг/кг/добу – при системному кандидозі, 1-2 мг/кг/добу – при поверхневому кандидозі.

Ітраконазол (каназол, орунгал).

Спектр дії ширший, ніж у флуконазолу, оскільки включає ще й аспергіли. Однак деякі види кандиди (*C. krusei*, *C. glabrata*) резистентні до азолів. Частота виділення цих збудників і частота інфекцій, спричинених ними, значно зростають у пацієнтів, які отримували флуконазол та ітраконазол профілактично.

Терапевтична концентрація ітраконазолу в кератині нігтів досягається через 1 тиж. після початку лікування і зберігається, принаймні, протягом 6 міс. після завершення 3-місячного курсу лікування. Клінічні результати терапії стають очевидними через 2-4 тиж. після припинення лікування у випадку мікозів шкіри і через 6-9 міс. у випадку оніхомікозу.

Дози: 0,1-0,2 г 1-2 рази/добу відразу після їжі.

Вориконазол (віфенд).

Володіє дуже широким спектром протигрибкової активності, а тому застосовується при інвазивному аспергілозі; тяжких інвазивних формах кандидозних інфекцій, або спричинених *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*; при непереносності чи рефрактерності до інших антимікотиків; а також з метою профілактики «проривних» грибкових інфекцій у хворих групи високого ризику.

Дози: розпочинають введення з рекомендованої дози насичення: внутрішньовенно 6 мг/кг кожні 12 год, всередину – 0,2-0,4 г двічі в першу добу, а далі – половинна підтримуюча доза.

Застереження! Препарати тріазолового ряду знижують кортизолову відповідь на АКТГ, тому необхідно контролювати функцію наднирників у хворих з недостатністю цих залоз, а також у пацієнтів, які підлягають тривалому стресу.

При вживанні алкоголю на фоні терапії можлива дисульфірамоподібна реакція на алкоголь (гіперемія, висипання, периферичні набряки, нудота).

Не сумісні з антихолінергічними й антацидними препаратами, блокаторами H_2 -рецепторів, рифампіцином, астемізолом.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Пригнічують активність деяких оксидаз печінки, а тому сповільнюють інактивацію препаратів, метаболізм яких залежить від дії цих ферментів.

Алліламіни

Це синтетичні антимікотики, до яких належать тербінафін (застосовується внутрішньо й місцево), і нафтифін (застосовується тільки місцево). Вони використовуються переважно для лікування дерматомікозів. Володіють фунгіцидною дією. Побічні прояви: диспепсії, біль голови, гематологічні реакції, гепатотоксичність.

Ехінокандини

Каспофунгін (кансидас).

Пригнічує розвиток клітинної стінки багатьох аспергил і кандид.

Дози: 0,05-0,07 г/добу одноразово внутрішньовенно (протягом мінімум 1 год) тільки дорослим.

Мікафунгін та анідулафунгін (ераксис) перебувають на стадії розробки.

Піримідини

Флуцитозин.

Порушує синтез білків і ДНК грибкової клітини. Показаний при системних мікозах, у т.ч. при криптококовому менінгіті та грибковому сепсисі. Звичайно застосовується в комбінації з амфотерицином В. В Україні не зареєстрований.

Дози: дітям і дорослим 0,1-0,2 г/кг/добу всередину чотириразово чи внутрішньовенно.

Циклопірокс.

Синтетичний протигрибковий препарат для місцевого застосування, що має широкий спектр активності. Механізм дії не встановлений. До циклопіроксу чутливі *Candida spp.*, дерматомицети, *M. furfur*, *Cladosporium spp.* та інші гриби. Системні антимікотики посилюють лікувальний ефект циклопіроксу.

Препарати різних груп

Грізеофульвін (фульцин).

Продукується грибом роду *Penicillium*. Має фунгістатичну дію тільки на різні види дерматомицетів. Пригнічує клітинний поділ грибів у метафазі, порушуючи структуру мітотичного веретена. Препарат відкладається в клітинах шкіри, волосся і нігтів, що є попередниками кератину, роблячи кератин резистентним до грибкової інвазії. Виліковування настає після повної заміни інфікованого кератину, тому клінічний ефект розвивається повільно. Побічні прояви такі ж, як і в алліламінів.

Дози: всередину 0,5 г/добу одно- чи дворазово після їжі.

Дітям – 10 мг/кг/добу.

Застереження! Грізеофульвін посилює дію алкоголю, пригнічує психічну й рухову діяльність, нега-

тивно впливає на репродуктивну функцію чоловіків і жінок.

При його використанні рекомендують призначати вітаміни – аскорбінову й ніотинову кислоту та 1 раз на 10-15 днів здійснювати загальний аналіз крові [1].

Калію йодид.

Як протигрибковий препарат, калію йодид використовується всередину у вигляді концентрованого розчину (1,0 г/мл). Механізм дії точно невідомий. Активний стосовно багатьох грибів, але основне клінічне значення має дія на *S. schenckii*. Побічні прояви: диспепсії, зміна функцій щитоподібної залози (необхідний відповідний клінічний і лабораторний контроль), реакції йодизму (висипання, риніт, кон'юнктивіт, стоматит, ларингіт, бронхіт) та ін.

Аморолфін.

Синтетичний антимікотик для місцевого застосування (у вигляді лаку для нігтів), що є похідним морфоліну. Залежно від концентрації може мати як фунгістатичну, так і фунгіцидну дію. Характеризується широким спектром протигрибкової активності. До нього чутливі *Candida spp.*, дерматомицети, *Pityrosporum spp.*, *Cryptococcus spp.* та інші гриби. Побічні прояви: подразнення шкіри навколо нігтя, дисколорація нігтів [4].

ПРИНЦИПОВО НОВІ КЛАСИ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ

Серед нових класів антимікробних препаратів, що розробляються фармацевтичними компаніями, особливу увагу привертають нові пептиди; препарати, блокуючі синтез жирних кислот або ранні етапи синтезу білка в мікробній клітині; нові похідні тетрацикліну; а також інгібітори β-лактамаз, що не мають власної антибактерійної активності.

AN3365 – синтетичний низькомолекулярний борвмісний препарат, блокуючий синтез білка грамнегативних бактерій за рахунок пригнічення синтезу аміноацил-т-РНК. Зв'язуючись з молекулою т-РНК, AN3365 перешкоджає приєднанню амінокислоти лейцину, що порушує синтез білкового ланцюга і процес життєдіяльності мікробної клітини. Препарат володіє чудовою активністю *in vivo* проти полірезистентних грамнегативних бактерій і доброю переносністю й безпекою в клінічних дослідженнях I фази.

Фторциклін та інші нові похідні тетрацикліну також діють за рахунок блокування синтезу білка на рибосомах і активні проти різних грам-

позитивних і грамнегативних мікроорганізмів, за винятком *Pseudomonas spp.* Активність нових похідних не порушується за наявності у бактерій механізмів резистентності до тетрацикліну, препарати передбачається застосовувати внутрішньовенно або перорально 1 раз на добу.

Плевомутиліни діють за рахунок зв'язування з рибосомами і пригнічення синтезу білка. Ці препарати активні проти грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, зокрема проти метицилінорезистентних штамів *S. aureus*. Представник класу плевомутилінів BC-3781 продемонстрував високу ефективність у дослідях на тваринах і добру переносність і безпеку при проведенні ранньої фази клінічних досліджень.

GSK1322322 – діамідопіримідиновий препарат, що також порушує синтез білка, впливаючи на фермент пептид-деформілазу, який відщеплює формільні групи від знову синтезованого поліпептидного ланцюга. Високо активний проти грампозитивних бактерій – збудників інфекцій шкіри і м'яких тканин, а також дихальних шляхів. Зараз вивчається у клінічних дослідженнях II фази.

Новий фторхінолон **JNJ-Q2** – антимікробний препарат з широким спектром активності, включаючи MRSA. За активністю проти грамнегативних мікроорганізмів Q2 схожий з моксифлоксацином і, крім того, активний відносно бактерійних біоплівочок. Зараз Q2 вивчається в клінічних дослідженнях II фази при інфекціях шкіри і м'яких тканин.

Серед сполук, що вивчаються, деякі не володіють власною антибактерійною активністю, проте підсилюють активність відомих антимікробних препаратів. Наприклад, **OLIGOG** – олігосахарид, отриманий з водоростей, пригнічує ріст багатьох грамнегативних бактерій, зокрема штамів, резистентних до різних антибіотиків. Дослідники вважають, що OLIGOG проявляє синергізм з іншими антимікробними препаратами, зокрема, з макролідами і β-лактамами, а також здатний руйнувати мікробні біоплівки.

MK-7655 є інгібітором β-лактамаз класів A і C. При використанні в комбінації з іміпенемом MK-7655 дозволяє відновити їх активність проти резистентних до іміпенему грамнегативних бактерій, включаючи штами *P. aeruginosa*.

На додаток до перерахованих перспективних антибактерійних препаратів у розробці є також один принципово новий протигрибковий препарат **E1210**, що володіє унікальним механізмом дії і широким спектром активності. Цей препарат пригнічує ацилювання глікозилфосфатидил-інозитолу, який

закріплює глікопротеїни в клітинних стінках грибів. У деяких випадках активність E1210 *in vitro* вища від флуконазолу, при цьому перехресна резистентність з азолами для E1210 не характерна [8].

ПРАВИЛА РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

Для професіонального використання А відомостей про їх терапевтичні можливості недостатньо. Вони мають бути доповнені уточненими правилами раціональної антибіотикотерапії.

1. Правило відповідності

Терапевтичні можливості А повинні відповідати особливостям інфекційної хвороби, для лікування якої він застосовується. Тобто у кожному випадку необхідно чітко визначати клінічне завдання, для вирішення якого підбирати адекватний А.

Терапевтичне застосування А може бути спрямованим, коли збудник відомий, та емпіричним при невідомому збуднику.

За наявності конкретних відомостей про збудника АТ стає найбільш ефективною і найбільш щадною фінансово тому, що при цьому застосовується один максимально активний проти конкретного мікроорганізму А – монотерапія (наочний доказ того, що результат АТ визначає якість вибору А, а не кількість використовуваних А). Виявлення збудника, яких би зусиль воно не коштувало, завжди окупається результатом лікування. Бажане виділення не одного, а декількох ізолятів збудника тому, що антибіотикограма ізолятів ніколи не збігається цілком, але, якщо ізолятів декілька, є можливість вибрати А, чутливість збудника до якого збігається в усіх ізолятах. АТ може бути адресною й у тих випадках, коли збудник не виділений, але клінічний діагноз сумнівів не викликає, тобто коли збудник стає відомим на підставі клінічної ідентифікації інфекційної хвороби, наприклад, при дифтерії, менінгококовій інфекції, кашлюку, скарлатині, ангіні, бешисі, черевному тифі, шигельозі з характерним колітним синдромом та ін.

Хоча А сприймаються як засоби лікування, насправді вони є засобами пригнічення бактерій і грибів. Тому, за відсутності відомостей про збудника, АТ однаково спрямована проти збудника, але не конкретного, а гаданого (на підставі відомостей і досвіду) – емпірична АТ.

Груповий вибір А полегшує таблиця 3.

При пневмонії відомостей про збудника зазвичай немає. Та й посіви з ротоглотки при пнев-

Таблиця 3

Терапевтична характеристика найбільш популярних антибіотиків

Група	Параваги	Недоліки	Ситуації, що потребують особливості
1	2	3	4
Пеніциліни	Виражені бактеріцидна дія до більшості збудників; низька токсичність	Висока алергенність; вторинна резистентність стафілококів; дисбактеріоз	Сансбілізація до β -лактамів
Амінопеніциліни	Ширший спектр дії, ніж у пеніцилінів	Та сама	Сансбілізація до β -лактамів; у дітей – зниження дози за віком
Комбінації пеніцилінів з інгібіторами β -лактамаз	Дія на штами, стійкі до інших пеніцилінів	Та сама	Та сама
Антисечовий пеніцилін	Висока активність проти резистентних аеробних	Та ж; неактивні до пеніциліно-резистентних штамів; місцево подразнювальна дія	Та сама
Цефалоспори	Потужна бактеріцидна дія; широкий терапевтичний діапазон; низька токсичність; допустима призначення при вагітності	Підвищена алергенність з пеніцилінами	Низька недостатність (зниження доз (або частоти призначення))
Іміпеном-циластатин (приміксин)	Антибіотик резерву при тяжких численно-резистентних інфекціях	Швидкий розвиток стійкості пеніциліно-резистентних штамів	У дітей – зниження дози за віком
Монобактами	Ефективні до госпітальних інфекцій, у тому числі пеніциліно- і ципластатинорезистентних	Міццєво подразнювальна дія; диспепсія; жовтяниця, гепатит	При тяжких ураженнях пацієнтів зниження доз
Аміноглікозиди	Широкий спектр дії проти багатьох збудників	Ототоксичність; нефро- і гепатотоксичність; дисбактеріоз; нервово-м'язова блокада	На безпачні в дитячому і старечому віці; зниження доз при ураженнях пацієнтів і нирок; на безпачні при гіпокальемії та дегідратації

Продовження таблиці 3

Терапевтична характеристика найбільш популярних антибіотиків

1	2	3	4
Тетрацикліни	Те саме	Бактеріостатичний ефект, але рідкі реакції; дисбактеріоз; порушення утворення кісткової тканини; нефро- й гепатотоксичність; підвищення внутрішньочерепного тиску	Протипоказані дітям і вагітним; ураження нирок і печінки потребує зниження доз
Макроліди	Створюють високу протимікробну концентрацію в органах дихання; активні проти деяких небактерійних збудників; пролонгований ефект, низька токсичність; відсутність перекреснової реактивності з β-лактамами; стимуляція фагоцитозу; постантибіотичний ефект	Є нує небезпека виникнення повсюдного браншового коліту	Коліти, ентероколіти, захворювання печінки в дітей
Фторхінолони	Найширший спектр дії проти багатьох збудників; низька токсичність; повільний розвиток резистентності мікрофлори; виражений постантибіотичний ефект	Низька чутливість стрептококів	Протипоказані дітям, вагітним, матерям у період лактації
Оксазолінони	Дія нестійких до традиційних антибіотиків збудників клінічно значущих грампозитивних інфекцій, зокрема при повсюдному браншовому коліті; відсутність перекреснової реактивності з іншими антибіотиками; низька токсичність; 100 % біодоступність		Не можуть бути препаратами першої лінії у хворих з позалікарняними пневмоніями, не тяжкими інфекціями шкіри і м'яких тканин

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

монії робити не варто. Адже на слизових оболонках ротоглотки завжди живуть бактерії та гриби, трактувати яких як потенційних збудників не можна, а, отже, ситуація тільки заплутується.

Нозокоміальна пневмонія, що виникла у відділенні реанімації, особливо при штучній вентиляції легень, як правило, спричинена грамнегативною, часто псевдомонадною флорою, тому стартовими слід обрати бактерицидні А широкого спектру, активні проти грамнегативних бактерій. Можлива поєднана АТ: карбоксипеніциліни або уреїдопеніциліни плюс аміноглікозиди III покоління.

Пневмонія «домашня» або нозокоміальна, що виникла в соматичному чи дитячому відділенні для гострих респіраторних інфекцій, найчастіше спричинена пневмококом (*S. pneumoniae*). Як стартові тут можливі амінопеніциліни або ізоксалілові пеніциліни, чи цефалоспорини II, III покоління. При невдачі варто використати макроліди, за можливості – азитроміцин тому, що до 30 % пневмоній можуть спричинятися мікоплазмами і/або хламідіями. При повторній невдачі будуть потрібні А широкого спектру: β-лактамазозахищені амінопеніциліни (амоксиклав) плюс фторхінолони II-III поколінь, оскільки можлива наявність стафілококів і грамнегативних бактерій (*H. influenzae*, *Moraxella spp.* та ін.).

Вибір адекватного А в усіх ситуаціях можливий тільки за правилом відповідності. Який би не був обмежений вибір А, правило відповідності використовується точно. Навіть з двох А варто вміти професійно обрати найбільш підходящий. Підбираючи А, що відповідає клінічному завданню, варто притримуватися також правила тактичної переваги й обмеження.

2. Правило тактичної переваги й обмеження

Призначення А обов'язкове, у т.ч. й у легких випадках, при стрептококовій інфекції: ангіна, скарлатина, бешіа. Основне завдання АТ при цих захворюваннях – ліквідація вогнища стрептокока, а клінічне видужання досягається попутно (воно можливе й без антибіотика). Клінічне видужання без АТ при цих інфекціях не супроводжується гарантованою ліквідацією вогнища стрептокока, через що можливі небезпечні ускладнення: ревматизм, міокардит, гломерулонефрит, слоновість. При належній АТ зазначених ускладнень немає. Показання до АТ при стрептококовій інфекції тактичні, тому необхідні в усіх випадках без винятку.

Не застосовуються А при:

- ▶ гострих респіраторних інфекціях, оскільки вони переважно вірусного походження;

▶ гострих кишкових інфекціях з водянистою діареєю і невиявленим збудником, у т.ч. в дітей незалежно від віку – рекомендації ВООЗ;

▶ гарячках, лейкоцитозі, паличкоядерному зсуві, бактерійна природа яких не доведена.

При гострих респіраторних інфекціях з ознаками пневмонії, отиту, гнійного синуситу АТ доцільна. Застосування А при гострих респіраторних інфекціях для запобігання зазначеним ускладненням (по суті суперінфекціям) призводить, як показує статистика, не до їх зменшення, а до збільшення, і перебігають вони на тлі антибіотикопрофілактики не легше, а тяжче.

При гострих кишкових інфекціях з кров'янистими випорожненнями АТ доцільна.

Але ускладнені гострі респіраторні інфекції та гострі кишкові інфекції з колітним синдромом становлять біля 3-5 % від усіх випадків, отже основна маса таких хворих краще одужуватиме без А.

3. Правило дозування

Антибіотик застосовується в терапевтичних дозах. Дози (середньотерапевтична, вища й мегадоза) повинні відповідати ступеню тяжкості хвороби. Мегадоза, тобто дози, які в декілька разів перевищують високі терапевтичні, припустимі при найтяжчих, у т.ч. септичних, інфекціях і тільки для β-лактамних (пеніциліни, цефалоспорини) антибіотиків. Застосування А в дозах, нижчих від терапевтичних («трішки і на всяк випадок»), неприпустиме. Лікувальна дія при цьому не забезпечується, зате побічні впливи (алергізація, дисбактеріоз й особливо адаптація збудника та супутніх бактерій до антибіотика) проявляються повною мірою.

4. Правило обмеження антибіотикопрофілактики

Хоча антибіотикопрофілактика повсюдно поширена, її варто обмежувати тому, що вона не відповідає терапевтичній доцільності та не виправдовує себе на практиці.

Так, при глюкокортикостероїдній (ГКС) терапії антибіотикопрофілактика не досягає мети, оскільки не відомо який саме А і від якої інфекції повинен здійснювати «профілактику». У таких випадках доцільніше пильне спостереження, щоб при перших симптомах реактивації опортуністичної інфекції на фоні ГКС-терапії використовувати А за конкретними клінічними показаннями. Загальновідомо, що на фоні антибіотикопрофілактики ГКС-терапії у хворих виникали небезпечні та смертельні інфекції, спричинені збудниками, передба-

чити появу яких було неможливо. Вселяючи не-виправдану надію, антибіотикопрофілактика в подібних випадках притуплює пильність, через що діагностика й адекватна терапія виниклої супер-інфекції може небезпечно запізнюватися.

Антибіотикопрофілактика в хірургії є по суті ранньою (випереджаючою) АТ інфекції, що виникла в операційній рані. У разі пригнічення причинної мікрофлори під час і в найближчі 3 год після операції рановий інфекційний процес не розвивається. Але проникненню в рану збудника А не перешкоджає. Здійснюється антибіотикопрофілактика шляхом введення за 1 год до операції і протягом 1 год після операції разової дози А внутрішньовенно, болюсно або крапельно. Якщо операція тривала, можливе внутрішньовенне краплинне введення А під час операції. Тривалість антибіотикопрофілактики не перевищує 24 год.

Антибіотик продовженої дії, наприклад цефтриаксон, для антибіотикопрофілактики достатньо ввести 1 раз внутрішньом'язово у дозі 1,0 г або 2,0 г за 1 год до операції.

При «чистих» операціях антибіотикопрофілактика не обов'язкова, за винятком випадків, коли:

- хірург сумнівається в режимі асептики;
- у рані залишається стороннє тіло (дренаж, імплантація чужорідного матеріалу);
- «чиста» операція виконується в імуноскомпрометованому організмі (застосування цитостатиків, діабет, хронічна ниркова недостатність, рак і т.п.).

При «умовно чистих» операціях антибіотикопрофілактика обов'язкова.

При «забруднених» операціях у кожному випадку необхідне рішення: обійтися однією антибіотикопрофілактикою чи продовжити її лікувальним курсом А проти хірургічної інфекції.

Операції «забруднені» в усіх випадках проводяться в режимі антибіотикопрофілактики з наступною АТ хірургічної інфекції з індивідуальним підбором курсу А.

В інших ситуаціях (не тільки в хірургії) антибіотикопрофілактика припустима там, де вона може діяти як рання АТ, тобто коли доведена або обґрунтовано гадана бактерійна інфекція чи суперінфекція. Якщо ця умова не дотримується, антибіотикопрофілактика своєї мети не досягає. Так, профілактичне призначення ністатину одночасно з антибіотиками широкого спектру безглузде, оскільки у випадку розвитку дисбактеріозу або суперінфекції останні можуть бути не тільки кандидозної, але й різноманітної іншої етіології [4]. «Профілактичне» призна-

чення А за відсутності бактерійної інфекції, тобто «на всяк випадок», не раціональне тому, що А не має іншої, крім терапевтичної, дії. Отже, замість профілактики буде весь «набір» неминучих побічних ефектів А. Антибіотикопрофілактика, при усій її привабливості, не відповідає своєму призначенню.

5. Правило стартової антибіотикотерапії

Антибіотики резерву (карбапенеми, цефалоспорины IV генерації, оксазолідинони) не повинні бути засобом стартової АТ. Проте неприпустиме й зайве затягування з їх призначенням. Якщо при тяжкій інфекції в перші 3-5 дів терапевтичний ефект за допомогою рутинних А не досягнутий і тяжкість стану нарастає, варто вдатися до А резерву.

6. Правило комбінування антибіотиків

Є чотири основні підстави для призначення комбінації антибіотиків:

1) перекриття широкого спектру збудників до моменту отримання результатів мікробіологічного дослідження;

2) зниження токсичності;

3) синергічна дія;

4) сповільнення розвитку резистентності.

Найпоширенішою є спроба поєднати різні антибіотики для отримання сумарного широкого спектру дії в пацієнтів з імунодефіцитом, які можуть бути інфіковані найрізноманітнішими мікроорганізмами. Теоретично таку комбінацію слід відмінити, як тільки адекватне мікробіологічне дослідження виявить джерело та причину інфекції. Однак багато лікарів продовжує вводити комбінацію антибіотиків довше того часу, протягом якого вони потенційно потрібні. На жаль, достатньо лише декілька днів, щоб пацієнта колонізували більш резистентні та часто вірулентніші мікроорганізми.

Комбінація антибіотиків може бути корисною у певних випадках, коли синергізм дає можливість призначити нижчі концентрації особливо токсичних А (наприклад, амфотерицин В та 5-флюцитозин при грибковому менінгіті).

Поєднана АТ може сприяти синергізму дії і розширенню спектру дії А, якщо:

1) комбінуються однакові за типом дії, але різноманітні за механізмом дії А (табл. 4);

2) використовується не більше двох А, тому що зі збільшенням їх числа побічні явища нарастають швидше, ніж терапевтичний ефект.

Винятком є туберкульоз – хронічна інфекція з високорезистентним до А збудником. Тут використовується поєднання трьох і більше препа-

Явища синергізму та антагонізму між антибіотиками

Синергісти	Антагоністи
Пеніциліни+аміноглікозиди Цефалоспорины+пеніциліни Цефалоспорины+фторхінолони Монобактами+пеніциліни Монобактами+цефалоспорины Монобактами+аміноглікозиди Макроліди+фторхінолони Макроліди+тетрацикліни* Макроліди+аміноглікозиди Даптоміцин+будь-які антибіотики Лінкозаміди+аміноглікозиди Лінкозаміди+фторхінолони Лінезолід+цефалоспорины III-IV поколінь Лінезолід+фторхінолони	Пеніциліни (будь-які)+левоміцетин** Пеніциліни (будь-які)+макроліди Пеніциліни+тетрацикліни Цефалоспорины+аміноглікозиди*** Макроліди (будь-які)+левоміцетин Макроліди (будь-які)+тетрацикліни Еритроміцин+цефалоспорины Лінкозаміди+левоміцетин Карбапенеми+інші β-лактамні антибіотики Карбапенеми+аміноглікозиди Глікопептиди+аміноглікозиди Глікопептиди+поліміксини Лінкозаміди+макроліди Зивокс+амфотерицин В

Примітки: * – з тетрациклінами можна комбінувати тільки еритроміцин;

** – допустимо тільки відносно *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*;

*** – з аміноглікозидами можна комбінувати тільки цефтриаксон.

ратів з тривалим курсом лікування, але й з тяжкими побічними наслідками АТ.

7. Правило тривалості антибіотикотерапії

У випадках відсутності терапевтичного ефекту бактерицидний А відмінюється/замінюється через 3 доби, а бактериостатичний – через 5 діб без успішного застосування.

При успішній АТ відміна А можлива на 2-3-ю добу нормальної температури тіла, якщо інфекційна хвороба циклічна, наприклад, висипний тиф або хвороба Брілла.

При інфекціях ациклічних, схильних до затяжного і рецидивного перебігу (наприклад, септична інфекція), успішна АТ припиняється не раніше 5-ї доби нормальної температури тіла й за наявності клінічних доказів ліквідації всіх запальних вогнищ.

8. Правило «східчастої» антибіотикотерапії

«Східчаста» АТ, або терапія «переключення», поєднує зручність застосування з належним лікувальним ефектом. Після 2-3 або дещо більше діб успішного парентерального лікування переходять на пероральну АТ тим же або подібним А (наприклад, при лікуванні пневмонії). При цьому, як виявилось, ефективність лікування не знижується.

9. Правило стриманості

Антибіотикотерапія є серйозним і не завжди безпечним втручанням у біологічне середовище хво-

рої людини. Тому в сумнівних ситуаціях від АТ краще утриматися. «Якщо антибіотик не показаний – він протипоказаний», – В.Г. Бочоришвілі (1988 р.).

Правило розумної стриманості не варто забувати в кожному випадку призначення АТ.

Вірусні інфекції та антибіотики

При вірусних інфекціях призначення А відбувається не стільки в силу «дрімучості» лікарів, що давно вже знають про непотрібність А при вірусних інфекціях, скільки через побоювання перед медичними чиновниками, щоб уникнути адміністративних наслідків за «недоданий» А.

Батьки дітей, які занедужали на вірусні інфекції, можуть наполягати на застосуванні А, щоб «збити температуру», «запобігти ускладненням» і т.п. – плоди неякісної санітарної просвіти.

Щоб не витратити часу на переконання батьків і не ризикувати перед начальством, лікарю в подібній ситуації буває простіше прописати А «трішки і на всяк випадок», явно знаючи, що це і є непрофесіональне, надлишкове й перестраховочне застосування А, що дискредитує раціональну АТ. Якщо лікар при цьому ніяковітиме перед своєю професіональною совістю, він постарается позбутися цієї шкідливої звички, якщо ж ні – йому загрожує професіональний цинізм [1].

Таким чином, нині у зазначених основних групах А міститься більше 350 препаратів. Щоб не

загубитися в їх великій кількості, використовуються визначальні відомості про кожну з груп. Так, встановлюється терапевтична значимість кожної з груп А і вибудовується їх терапевтична ієрархія. Тобто групові лікувальні можливості є первинним орієнтиром вибору А для конкретного випадку.

Література

1. Ребенко Ж.О. Принципи раціональної антибіотикотерапії / Ж.О. Ребенко, М.А. Андрейчин, В.С. Копча. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 43 с.
2. Посохова К.А. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навчальний посібник / К.А. Посохова, О.П. Вікторов. – Тернопіль: ТДМУ, 2005. – 296 с.
3. Компендиум: лекарственные препараты on line. – <http://compendium.com.ua/atc/J01>
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – НИИИХ СГМА, 2007. – 418 с.
5. Roberts R.B. Antimicrobial therapy / R.B. Roberts, B.J. Hartman // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2008. – № 6-8. – С. 33-50.
6. Livermore D.M. Activities of NX1104 Combinations with Ceftazidime and Aztreonam against Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae / D.M. Livermore // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – P. 390-394.

7. Страчунский Л.С. Макролиды в современной клинической практике / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/mcld09.shtml>

8. Fox J.L. At 50th ICAAC. More Candidates Coming from Novel Antimicrobial Classes / J.L. Fox // Microbe Magazine. – November, 2010. – <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2050>

MODERN ANTIBIOTICS AND PRINCIPLES OF RATIONAL TREATMENT BY ANTIBIOTICS (PART II)

V.S. Kopcha, M.A. Andreychyn, Zh.O. Rebenok, O.V. Davydovych, N.Ya. Davydovych, K.M. Leheza, N.H. Shpikula
SUMMARY. Basic information is resulted about the modern groups of antibiotics, their property, methods of application, phenomenon of synergism and antagonism. The rules of rational treatment by antibiotics are reflected.

Key words: antibiotics, groups of antibiotics, rational treatment by antibiotics.

Отримано 19.05.2011 р.

© Чемич М.Д., Піддубна А.І., 2012
УДК 616.98:578.828ВІЛ:[575.224.2+612.017.1]

М.Д. Чемич, А.І. Піддубна

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ЦИТОКІНІВ І ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

Сумський державний університет, медичний інститут

Наведено сучасний погляд на значення поліморфізму окремих нуклеотидів генів цитокінів при ВІЛ-інфекції. Дослідження генетичних предикторів у різних популяційних групах ВІЛ-інфікованих осіб необхідні для комплексного розуміння імунопатогенезу інфекції, причин прогресування недуги та ефективності специфічного лікування. Виняткова актуальність вивчення поліморфізму генів цитокінів в Україні обумовлена відсутністю повідомлень про дослідження SNP серед ВІЛ-інфікованих громадян.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, цитокіни, поліморфізм поодиноких нуклеотидів.

Інфекція, що спричинюється вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), у фіналі якої розвивається синдром набутого імунодефіциту (СНІД), – одна з найнебезпечніших інфекційних хвороб людини [1].

На теперішній час зростання захворюваності на ВІЛ-інфекцію є найважливішою медико-соціальною проблемою. За оцінками ЮНЕЙДС, станом на кінець 2010 р. число людей у світі, що живуть з ВІЛ, склало понад 34 млн осіб. Не зважаючи на те, що з кінця 1990-х років щорічне число нових випадків ВІЛ-інфекцій стабільно зменшувалося, декілька регіонів і країн випадають із загальної тен-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

денції. Так, у Східній Європі і Центральній Азії, як і раніше, спостерігаються високі темпи передачі ВІЛ серед споживачів ін'єкційних наркотиків та їх статевих партнерів, а показник зараження ВІЛ за останнє десятиліття зріс більш ніж на 25 %. У цілому, рівень поширення ВІЛ склав 1 % і вище у двох країнах регіону – у Російській Федерації та Україні, на яких припадає майже 90 % всіх нових діагнозів ВІЛ-інфекції [2-4].

Мета роботи – вивчити сучасні погляди на поліморфізм генів цитокінів при ВІЛ-інфекції та визначити основні пріоритети при проведенні наукових досліджень.

Для виконання поставлених завдань проведений ретельний аналіз сучасних світових наукових досліджень у галузі імуногенетики ВІЛ-інфекції з використанням текстової бази даних медичних і біологічних публікацій англійською мовою PubMed, бази даних номенклатури людських генів The HUGO Gene Nomenclature Committee Database, бази даних медико-біологічної і геномної інформації The National Center for Biotechnology Information, електронних каталогів національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, інформаційних ресурсів бібліотеки СумДУ, Сумської обласної наукової медичної бібліотеки, матеріалів наукової електронної бібліотеки elibrary.ru.

Встановлено існування чинників, які потенційно можуть впливати на темпи переходу ВІЛ-інфекції у термінальну стадію СНІДу. Кофакторами, які впливають на перебіг захворювання, пропонують розглядати шлях зараження ВІЛ, наявність супутньої патології, особливості поведінки, у тому числі споживання наркотичних речовин ін'єкційним шляхом, вік, стать, расову приналежність [5].

У прогресуванні недуги не остання роль належить генетичним кофакторам. Так, в 1996 р. доведено існування відносної резистентності до інфікування ВІЛ, обумовленої наявністю у серонегативних осіб генетичної мутації *Delta32* у гені хемокинового корецептору CCR-5. Особи з гомозиготною мутацією стійкі до зараження ВІЛ-1, тропним до CCR-5, внаслідок порушення функції рецептора і неможливості проникнення вірусу в клітину. У пацієнтів з гетерозиготною делецією рівень смертності нижчий, ніж у хворих без мутації, так як гетерозиготи мають у 2 рази меншу кількість CCR-5, що ускладнює проникнення вірусу і гальмує його реплікацію [5-8].

Клітинна імунна відповідь на проникнення в організм людини ВІЛ полягає у здатності цитоток-

сичних Т-лімфоцитів (CD8-клітин) розпізнавати й елімінувати інфіковані клітини. CD8-лімфоцити розпізнають антиген у комплексі з HLA (*Human Leucocyte Antigens* – людські лейкоцитарні антигени) класу I антигенпрезентуючої клітини, а CD4 – у комплексі з HLA класу II. Специфічна імунна відповідь на ВІЛ залежить від індивідуального, генетично детермінованого набору антигенів HLA. Вивчення HLA американськими дослідниками у групі пацієнтів «непрогресорів» свідчило про сильну кореляційну відмінність проти групи «прогресорів» між HLA B*5701 алелем і темпами переходу недуги у термінальну стадію [5, 9]. У когортних дослідженнях проаналізовано вплив інших HLA класу I на природний перебіг ВІЛ-інфекції, визначені антигени, що сприяють швидкому зменшенню кількості імунокомпетентних клітин, так й HLA з протективним ефектом. Вплив людських лейкоцитарних антигенів класу II вивчено менше [10-13].

Одним з чинників, що впливає на реплікацію ВІЛ, є цитокіни, деякі з яких можуть сприяти реплікації вірусу, підвищуючи експресію його регуляторних генів. Функціонування цитокінового ланцюга при ВІЛ-інфекції залежить від багатьох факторів, до числа яких належать індивідуальні відмінності у продукції цитокінів, обумовлені генетичними особливостями. На сучасному етапі вивчення генів-маркерів схильності-резистентності, характеру перебігу та швидкості прогресування ВІЛ-інфекції важливе місце належить дослідженню поліморфізму окремих нуклеотидів генів цитокінів [14-17].

Згідно з прийнятим визначенням, поліморфізм окремих нуклеотидів (*single nucleotide polymorphisms* – SNP) – це одонуклеотидні позиції у геномі ДНК, для яких у деякій популяції є різні варіанти послідовностей (алелі) [18]. Іншими словами, SNP являє собою заміну одного нуклеотиду у структурі ДНК, яка не позначається на структурі кінцевих продуктів гену та не призводить взагалі ні до яких змін у білкових продуктах, але може позначатися на функції білка, якщо мутація відбулася у кодуєчій або регуляторній частині гену. Позначається SNP за назвою і номером нуклеотиду, за назвою амінокислоти, що кодується геном, за рестриктазою або за стандартним номером [19].

Розглянемо значення поліморфізму окремих нуклеотидів цитокінів при ВІЛ-інфекції.

IL-1 α – плейотропний, прозапальний цитокін, який бере участь у різних імунних реакціях, за-

пальних процесах і кровотворенні. Виробляється моноцитами і макрофагами як білок, який виділяється у відповідь на пошкодження клітин і спричинює апоптоз [20]. Ген IL-1 α і 8 інших генів родини IL-1 утворюють кластер генів цитокінів у довгому (q) плечі 2-ї хромосоми (позиція 14) [21]. На теперішній час досліджено 233 поліморфізми окремих нуклеотидів [22].

Вивчення алельного поліморфізму гену, що кодує IL-1 α , може бути корисним при контролі рівня віремії у ВІЛ-1-інфікованих осіб, які отримують високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ). Неоптимальна вірусологічна відповідь на фоні лікування пов'язана з поліморфізмом у положеннях -889C/T і +4845G/T [23, 24].

Варіації гену IL-1 α були вивчені як потенційні фактори ризику для ряду розладів, пов'язаних з аномальним запаленням, у тому числі при хронічному пародонтиті [25, 26]. Проте результати досліджень, проведених у популяціях ВІЛ-інфікованих осіб, мають суперечливий характер. Деякі автори вказують на залежність розвитку тяжкого пародонтиту та поліморфізму гену IL-1 α [27, 28], інші наголошують на відсутності зв'язку між генотипом та особливостями періодонтального статусу пацієнтів [29, 30].

IL-1 β – цитокін, який виробляється активованими макрофагами у відповідь на проникнення інфекційних агентів і пошкодження тканин, є важливим медіатором запальної відповіді, приймає участь у клітинній проліферації, диференціації та апоптозі. Різке збільшення продукції цитокіну відбувається у відповідь на дію мікробних токсинів, медіаторів запалення, продуктів активованих лімфоцитів і системи комплементу [20]. Ген, що кодує IL-1 β , входить до кластеру генів цитокінів у хромосомі 2 [21]. У людини виявлено 176 поліморфізмів окремих нуклеотидів цього гену [22].

Генотипування поліморфізму IL-1 β дозволяє передбачити ризик розвитку ліподистрофічних змін, що може бути корисним у пацієнтів, які починають противірусне лікування, особливо у потенційних споживачів ставудину. Так, у ВІЛ-інфікованих з ліподистрофічним синдромом на фоні ВААРТ поліморфізм IL-1 β C/T у +3954 положенні зустрічається достовірно рідше, ніж у хворих без ліподистрофічного синдрому [31].

IL-2 є ключовим фактором у розвитку імунологічних реакцій. Продукцентами даного цитокіну є Т-хелпери 1 типу. IL-2 відіграє важливу роль у процесі проліферації Т- і В-лімфоцитів, реалізації механізмів протипухлинного захисту, підвищенні

літичної активності нормальних кілерів [32, 33]. Ген, що кодує IL-2, локалізований у q26-q27 сегменті 4-ї хромосоми [21], у людини досліджено 114 SNP [22].

Поліморфізм окремих нуклеотидів гену IL-2 відіграє роль у сприйнятливості до ВІЛ-інфекції та темпах прогресування недуги [34]. Встановлена підвищена частота поліморфізму гену IL-2 -330T/G у ВІЛ-інфікованих європейців з швидким темпом прогресування хвороби. У носіїв генотипу Т/Т спостерігається повільний перехід недуги у термінальну стадію, більш низький рівень продукції IL-2 порівняно з гетерозиготним варіантом. Також генотип Т/Т у ВІЛ-інфікованих асоційований зі зниженням рівня CD3+ та підвищенням функціональної здатності нейтрофілів [14].

IL-4 – плейотропний цитокін, що продукується Т-хелперами 2 типу і є фактором диференціювання Т- і В-лімфоцитів. Індукує продукцію окремих ізотипів імунoglobulinів, зокрема, IgE та IgG. Цей цитокін є лігандом рецептору IL-4, який також зв'язується з IL-13, що може сприяти наявності дублюючих функцій IL-4 і IL-13 [32]. Гени IL-4, IL-3, IL-5, IL-13 утворюють кластер генів цитокінів на q плечі хромосоми 5 (розташування гену IL-4 – q31.1) [21]. У людини описано 233 SNP гену IL-4 [22].

Чимало наукових робіт присвячено вивченню SNP -590C/T гену IL-4. Так, зокрема, російські дослідники повідомляють про підвищення частоти генотипу Т/Т і зниження частоти гомозиготного С/С варіанту серед ВІЛ-інфікованих росіян європейської раси. Також встановлена підвищена частота генотипу Т/Т у осіб з ВІЛ з швидким, а С/С генотипу – з повільним темпом прогресування недуги [14]. Проте, у популяції інфікованих ВІЛ-1 дорослих мешканців Північної Америки, які не мають клінічних ознак СНІДу та не отримують ВААРТ, генотип IL-4 -590T/T асоційований з високим рівнем CD4 Т-клітин [35].

Встановлені статеві відмінності у характері спадкування алельних варіантів гену IL-4, так, гомозиготний варіант С/С або Т/Т може бути чинником ризику ВІЛ-інфекції у чоловіків [36, 37].

Дані про роль SNP промоторної ділянки IL-4 при прогресуванні ВІЛ/СНІДу мають суперечливий характер. Так, ряд авторів зауважують на тому, що поліморфізм IL-4 -589C/T може бути використаний як генетичний маркер передбачення прогресування ВІЛ-1 інфекції [38-41]. Проте існують дані про заперечення його протективного ефекту та відсутності значної асоціації між ризиком зараження ВІЛ або прогресуванням недуги [42-44].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

IL-6 – цитокін, що секретується Т-лімфоцитами, фібробласти, моноцитами, макрофагами у ділянках гострого або хронічного запалення, де спричиняє транскрипційну запальну реакцію. Стимулює проліферацію Т-хелперів 1 і 2 типу, посилює продукцію IL-2, прискорює диференціювання В-лімфоцитів у антитілопродуценти, збільшує експресію молекул МНС класу I [20]. Ген, що кодує IL-6, локалізований у 7 хромосомі (розташування – р21) [21], у людини виявлено 175 SNP [22].

При дослідженні промотерного поліморфізму IL-6 -174G/C встановлено, що у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів з генотипом C/C спостерігається більш високий рівень продукції IL-6 у плазмі крові порівняно з контрольною групою. Проте, в осіб з ВААРТ-асоційованою ліподистрофією та без неї частота алелей і рівень IL-6 значно не відрізняються [45].

SNP промотерної ділянки IL-6 асоційований з розвитком саркоми Капоші (СК) у чоловіків, інфікованих ВІЛ. Так, серед пацієнтів з СК переважають гомозиготи за алелем G [46].

Вивчено значення поліморфізму IL-6 -174G/C при лікуванні пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/гепатит С (ГС). Рівень відповіді на специфічне лікування ГС у цих пацієнтів вищий у носіїв генотипу з високим рівнем продукції цитокіну, що можна пояснити IL-6 опосередкованою активацією STAT3 (*Signal transducer and activator of transcription 3*) [47].

Проаналізований комбінований ефект поліморфізмів IL-6 -174G/C і IL-10 -592C/A. Сукупний вплив гомозиготних генотипів C/C IL-6 і C/C IL-10 може знижувати здатність перешкоджати реплікації ВІЛ. Проте, статистично значущий зв'язок між ризиком швидкого прогресування захворювання у зв'язку зі спільною дією генотипів не зафіксовано [48].

Численні дослідження вказують на залучення генетичних варіантів IL-10 у патогенез ВІЛ-інфекції [49-52]. IL-10 – протизапальний цитокін, продукується в першу чергу моноцитами і меншою мірою лімфоцитами [53-54]. Має плейотропний ефект у імунорегуляції та запаленні, пригнічує секрецію IL-1 β , TNF і IL-6, підвищує проліферацію В-клітин та продукцію ними антитіл [55]. Ефект IL-10 у патогенезі ВІЛ-інфекції полягає у гальмуванні реплікації вірусу у макрофагах [56, 57], який стає більш вираженим на пізніх стадіях захворювання, коли резерв Т-хелперів виснажується і реплікація ВІЛ у макрофагах та моноцитах стає домінуючою [49]. IL-10 здатний пригнічувати секрецію IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 та IL-8 [58].

Ген, що кодує IL-10, локалізований у q31-q32 сегменті 1 хромосоми [21]. У людини відомо 158 поліморфізмів окремих нуклеотидів [22]. У мультикогортному дослідженні доведено зв'язок мутацій у гені IL-10 з підвищеною сприйнятливістю до ВІЛ-1 інфекції [59].

На сучасному етапі велику увагу науковців привертає дослідження «класичних» промотерних поліморфізмів IL-10: -592C/A, -819C/T, -1082G/A. На важливе значення генотипу для перебігу інфекції вказують дані про зв'язок SNP промотерної ділянки IL-10 з рівнем продукції даного цитокіну [49, 50, 60].

«Протективна» роль промотерних поліморфізмів IL-10 варіює у різних когортах осіб з ВІЛ. Доведене значення SNP -592C/A як маркера запобігання прогресуванню хвороби у популяціях ВІЛ-інфікованих з Південно-Африканської Республіки та Сполучених Штатів Америки [49, 61]. Проте, протилежні результати отримані при дослідженні пацієнтів з Росії, північних регіонів Індії, коли наявність поліморфізму була фактором ризику трансмісії/прогресування хвороби [37, 50, 51]. Російські вчені наголошують на підвищенні частоти SNP -592C/A серед ВІЛ-інфікованих порівняно зі здоровими особами. Встановлена підвищена частота A/A генотипу в осіб з ВІЛ з швидким темпом прогресування недуги, а A/C генотипу – при повільному прогресуванні. Носії генотипу C/C мають більш високий рівень продукції IL-10, генотипу C/A – підвищену кількість CD3+ і CD8+ клітин [14]. У ВІЛ-інфікованих афроамериканців, носіїв поліморфізму -1082G/A, зареєстровано нижчий рівень смертності від захворювань, обумовлених СНІДом [52], а при прогресуванні недуги – нижчий рівень вірусного навантаження [49]. Проте, поліморфізми -1082G/A та -819C/T є предикторами швидкого темпу прогресування недуги у ВІЛ-інфікованих американців європеоїдної раси [51]. При генетичному аналізі популяції ВІЛ-інфікованих тайців не вдалося встановити зв'язок між кількістю CD4+, CD8+ клітин, вірусним навантаженням та наявністю «класичних» промотерних поліморфізмів IL-10 [58].

Вивчення значення SNP IL-10 при розвитку лімфопроліферативних захворювань на тлі інфікування ВІЛ встановило, що генотип -592C/C асоціюється з розвитком неходжкінської лімфоми [62], а носії поліморфізмів -1082G/A та -819C/T мають менший ризик розвитку даної патології [63, 64]. Повідомляється про вплив поліморфізмів гену IL-10 на перебіг папіломавірусної інфекції в умовах

імуносупресії, що вимагає подальшого дослідження генетичного контролю патогенезу раку шийки матки у ВІЛ-інфікованих жінок [65].

Припускається, що участь IL-10 у патогенезі ВІЛ-інфекції може модулюватися за допомогою складних взаємодій між IL-10 та пов'язаних з ним генів, особливо IL-19, IL-20 і IL-24 та гену рецептора IL-10 (IL-10RA і IL-10RB) [66]. IL-10RB належить до родини рецепторів цитокінів, необхідний для активації IL-10 рецепторного комплексу. Ко-експресія генів IL-10RB і IL-10RA потрібна для IL-10-індукованої передачі сигналу. Ген, що кодує IL-10RB, входить до складу кластеру рецепторів генів цитокінів та локалізований у 21 хромосомі (сегменти q22.1-q22.2, 21q22.11) [21]. У людини визначено 632 SNP [22].

Варіанти гену IL-10 та пов'язаних з ним генів можуть впливати на наслідки ВІЛ-інфікування, особливо на імунологічну відповідь при БААПТ. Так, SNP rs2244305 у гені IL-10RB асоціюється з початковим зниженням кількості CD4 Т-клітин (для А/А та А/Г генотипів порівняно з генотипом Г/Г) у періоді без антиретровірусного лікування. Цей взаємозв'язок стає протилежним протягом специфічного лікування, коли більший приріст імунокомпетентних клітин спостерігається у власників А/А та А/Г генотипів [66].

IL-19 належить до підродини IL-10 цитокінів. Продукується переважно моноцитами. Може зв'язуватися з IL-20-рецепторним комплексом, що призводить до активації перетворювача сигналу і активатора транскрипції 3. Повідомляється, що аналогічний цитокін є у мишей, здатний регулювати експресію IL-6 і TNF- α , індукувати апоптоз, що дозволяє припустити роль цього цитокіну у запальній відповіді [20]. Ген, що кодує IL-19, локалізований у 1 хромосомі (розташування – q32.2) [21], у людини досліджено 620 SNP [22].

Існують дані, що поліморфізм окремого нуклеотиду rs2243191 у гені IL-19, що зумовлює заміну Ser на Phe, пов'язаний зі швидким збільшенням CD4+ Т-клітин під час антиретровірусного лікування [66].

IL-12B є субодиницею IL-12, цитокіну, що діє на Т- і NK-клітини та має широкий спектр біологічної активності. Цей цитокін продукується активованими макрофагами, які служать істотним індуктором розвитку Т-хелперів 1 типу. Було встановлено, що IL-12 важливий для підтримки достатньої кількості клітин-пам'яті/ефекторних Т-хелперів 1 типу. Частиною IL-12-рецепторного комплексу є IL-12RB1. Ко-експресія білків IL-12RB1 і IL-12RB2 призводить

до утворення сайту зв'язування IL-12 з високою спорідненістю і відновлення IL-12-залежної сигналізації [20]. Ген, що кодує IL-12RB1, знаходиться у 19 хромосомі (розташування: p13.1) [21]. У людини вивчено 648 SNP [22].

Генетичний аналіз поліморфізмів IL-12RB1 +641A/G, +1094T/C, +1132C/G продемонстрував значну асоціацію SNP зі сприятливістю до туберкульозу та асоціацію з прогресуванням сухот на тлі інфікування ВІЛ [67].

IL-18 – прозапальний цитокін, що посилює активність NK-клітин і стимулює продукцію IFN- γ Т-хелперами типу 1 [20]. Ген, що кодує IL-18, локалізований у q22.2-q22.3 сегменті 11 хромосоми [21], у людини описано 301 SNP [22].

Експресія цитокіну пов'язана з поліморфізмами -607C/A та -137C/G у промотерній ділянці гену IL-18. SNP -607C/A пов'язаний з ризиком розвитку ліподистрофічного синдрому в осіб з ВІЛ. Так, генотип -607A/A, гаплотип -137G/-607A і -137C/-607A широко представлені у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з проявами ліподистрофічного синдрому на фоні БААПТ. Гаплотип -137G/-607C, навпаки, пов'язаний із захистом від ліподистрофічних змін [68].

Вивчення поліморфізму -607C/A також вказує на різну частоту генотипів у ВІЛ-інфікованих та здорових осіб. Це дає змогу стверджувати, що наявність поліморфізму окремого нуклеотиду підвищує ризик розвитку інфекції у суб'єктів-носіїв [69].

TNF- α – багатофункціональний прозапальний цитокін, що належить до надродини фактора некрозу пухлини. Основними продуцентами цього цитокіну є макрофаги і лімфоцити. Бере участь у регуляції широкого спектру біологічних процесів, включаючи клітинну проліферацію, диференціювання, апоптоз, ліпідний обмін і коагуляцію [20]. Ген, що кодує TNF- α , локалізований у 6 хромосомі (розташування – p21.3) [21], у людини описано 33 SNP [22].

Чимало робіт присвячено значенню промотерного поліморфізму TNF- α -308G/A у патогенезі ВІЛ-інфекції. Російські дослідники повідомляють, що серед ВІЛ-інфікованих осіб зафіксоване підвищення частоти генотипу G/A, асоційованого зі зниженням абсолютної кількості CD3+, CD4+ клітин, рівня IgG і активності нейтрофілів, та відсутність А/А варіантів гену [14, 37].

Генетичні варіанти TNF- α пов'язані з прогресуванням захворювання в інфікованих осіб. Встановлена підвищена частота G/A генотипу у ВІЛ-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

інфікованих з швидким темпом прогресування недуги, а G/G – у тривалих «непрогресорів» [37], SNP -238G/A може модулювати контроль віремії у ВІЛ-інфікованих при повільному темпі прогресування хвороби [70]. Проте деякі автори припускають, що генотипи TNF- α не відіграють безпосередню роль у прогресуванні захворювання, однак потенційно можуть бути частиною мультигенних зв'язків, що залучені в уповільнення прогресії ВІЛ-інфекції [71-73].

Є дані про зв'язок генотипу промотора TNF- α і захворювань, обумовлених ВІЛ/СНІДом. Так, поліморфізм -308G/A зустрічається достовірно частіше у пацієнтів з ВІЛ-асоційованою деменцією порівняно з ВІЛ-інфікованими без неї [74]. Носійство алелю А також є фактором розвитку цитомегаловірусного ретиніту [73].

Дискутується значення генетичних варіантів TNF- α при застосуванні антиретровірусних препаратів. Так, SNP TNF- α -1031T/C пов'язаний з розвитком нейропатії на фоні антиретровірусного лікування, зокрема при застосуванні ставудину [75], а розвиток ВААРТ-асоційованої ліподистрофії детермінує поліморфізм -238G/A у ВІЛ-інфікованих мешканців Великобританії [76]. Проте група дослідників з Швейцарії та Іспанії зазначають відсутність зв'язку між ліподистрофічними змінами і наявністю промоторних одонуклеотидних поліморфізмів гену TNF- α [77, 78].

IFN- γ – цитокін з протівірусною, імунорегуляторною і протипухлинною дією, потужний активатор макрофагів [32]. Ген, що кодує IFN- γ , локалізований у 12 хромосомі (розташування – q14) [21]. У людини відомо 66 SNP [22].

Існує припущення, що SNP промотора гену IFN- γ -179G/T є фактором ризику для прогресування СНІДу. Даний поліморфізм пов'язаний з прискореним зменшенням кількості CD4-клітин. Цілком можливо, що поліморфізм -179G/T призводить до зростання продукції IFN- γ , що у свою чергу спричиняє виснаження пулу CD4-клітин від апоптозу [79].

Статистично значуща кореляція була виявлена між SNP +874T/A і ризиком захворювання. Так вищий ризик зараження ВІЛ зафіксований в осіб з мутантним гомозиготним генотипом А/А [80], який у свою чергу асоційований з низьким рівнем продукції IFN- γ [81].

Таким чином, на сучасному етапі розвитку медичної науки набула бурхливого розвитку імуногенетика ВІЛ-інфекції, що обумовлено злиттям і спільним становленням декількох областей до-

сліджень: масштабного аналізу геному і пов'язаних з ним технологій, біоінформатики, генетичного аналізу хворобливих станів. Надзвичайно цікавим є питання вивчення поліморфізму окремих нуклеотидів генів цитокінів, актуальність якого підкреслюється всіма авторами. Параметри стану імунної системи у ВІЛ-інфікованих з різними варіантами перебігу інфекційного процесу знаходяться в залежності від характеру розподілу алельних варіантів генів цитокінів та рівнів продукції відповідних цитокінів. Наявні генетичні відмінності в осіб з ВІЛ та серонегативних осіб з груп високого ризику зараження можуть бути використані для розробки прогностичних критеріїв схильності до інфікування. Проте, не дивлячись на велику кількість робіт, присвячених значенню SNP при ВІЛ-інфекції, дані у світовій літературі знаходяться у стадії накопичення і часто мають суперечливий характер, що вимагає нових досліджень і подальшої акумуляції фактичного матеріалу.

У літературних джерелах нам не вдалося знайти повідомлень про дослідження поліморфізму окремих нуклеотидів генів цитокінів серед українців, інфікованих ВІЛ, що вказує на перспективу розвитку цього напрямку та надасть змогу використовувати отримані результати у подальших популяційних, клінічних дослідженнях і клінічній практиці.

Висновки

1. Гостро постає питання дослідження імуногенетичних факторів при ВІЛ-інфекції, особливе місце серед яких належить вивченню поліморфізму генів цитокінів.

2. Генетична та імунологічна неоднорідність населення вказує на виняткову актуальність дослідження SNP як прогностичних критеріїв у різних популяційних групах осіб з ВІЛ.

3. Взаємозв'язок параметрів імунного статусу з розподілом генотипів застосовується для комплексної оцінки мультигенних зв'язків, які залучені в імунопатогенез захворювання.

4. Визначення поліморфізму генів цитокінів у ВІЛ-інфікованих осіб може бути використане в якості додаткових діагностичних критеріїв ймовірності трансмісії збудника, прогнозу та темпів прогресування недуги, ризику розвитку опортуністичних інфекцій та ефективності протівірусного лікування.

Перспективи дослідження

Підвищена цікавість до вивчення поліморфізму генів цитокінів вказує на виняткову актуальність дослідження SNP на популяції ВІЛ-інфікованих

українців. Розкриття закономірностей зв'язку між рівнем цитокінів, алельними варіантами їх генів, перебігом захворювання та ефективністю проти-вірусної терапії у хворих з ВІЛ-інфекцією на різних стадіях недуги надасть змогу оптимізувати медичне спостереження та в майбутньому покращити схеми корекції змін показників імунітету у даної групи пацієнтів.

Література

1. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / [М.А. Андрейчин, Н.А. Васильєва, О.Л. Івахів та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2007. – 500 с.
2. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 [електронний ресурс] / UNAIDS // WHO Library. – 2010. – 364 р. – Режим доступу: <http://www.unaids.org/globalreport/>
3. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 34 – К.: МОЗ України, 2010. – 41 с.
4. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 35 – К.: МОЗ України, 2011. – 62 с.
5. Покровская А.В. Факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции / А.В. Покровская // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 3. – С. 60-64.
6. Alternative Coreceptor Requirements for Efficient CCR5- and CXCR4-Mediated HIV-1 Entry into Macrophages / [K. Cashin, M. Roche, J. Sterjovski et al.] // *Virology*. – 2011. – Vol. 85, N 20. – P. 10699-10709.
7. Baseline HIV type 1 coreceptor tropism predicts disease progression / [E.S. Daar, K.L. Kesler, C.J. Petropoulos et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45, N 5. – P. 643-649.
8. Gorro P.R. Coreceptors and HIV-1 pathogenesis / P.R. Gorro, P. Ancuta // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2011. – Vol. 8, N 1. – P. 45-53.
9. The differential ability of HLA B*5701+ long-term nonprogressors and progressors to restrict human immunodeficiency virus replication is not caused by loss of recognition of autologous viral gag sequences / [S.A. Migueles, A.C. Laborico, H. Imamichi et al.] // *Virology*. – 2003. – Vol. 77, N 12. – P. 6889-6898.
10. Single nucleotide polymorphisms of HIV coreceptor CCR5 gene in Chinese Yi ethnic group and its association with HIV infection / [L.Y. Ma, K.X. Hong, X.Z. Lu et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2005. – Vol. 85, N 45. – P. 3181-3185.
11. Guernon J. What did we learn on host's genetics by studying large cohorts of HIV-1-infected patients in the genome-wide association era? / J. Guernon, I. Theodorou // *Curr. HIV/AIDS*. – 2011. – Vol. 6, N 4. – P. 290-296.
12. Recovery of CD4+ T cells in HIV patients with a stable virologic response to antiretroviral therapy is associated with polymorphisms of interleukin-6 and central major histocompatibility complex genes / [S. Fernandez, A.A. Rosenow, I.R. James et al.] // *AIDS*. – 2006. – Vol. 41, N 1. – P. 1-5.
13. The expansion ability but not the quality of HIV-specific CD8(+) T cells is associated with protective human leucocyte antigen class I alleles in long-term non-progressors / [M. Lopez, A. Peris, V. Soriano et al.] // *Immunology*. – 2011. – Vol. 134, N 3. – P. 305-313.
14. Смольникова М.В. Полиморфизм генов цитокинов в норме и при ВИЧ-инфекции: автореф. дис. ... канд. биол. наук / М.В. Смольникова. – Новосибирск, 2002. – 22 с.
15. Burgner D. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? / D. Burgner, S. Jamieson, J. Blackwell // *Lancet Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 6, N 10. – P. 653-663.
16. Common genetic variations and the control of HIV-1 in humans / [J. Fellay, D. Ge, K.V. Shianna et al.] // *PLoS Genet.* – 2009. – Vol. 5, N 12. – e1000791.
17. Cytokine SNPs: Comparison of allele frequencies by race and implications for future studies / [A.L. Van Dyke, M.L. Cote, A.S. Wenzlaff et al.] // *Cytokine*. – 2009. – Vol. 46, N 2. – P. 236-244.
18. Brookes A.J. The essence of SNPs / A.J. Brookes // *Gene*. – 1999. – Vol. 234, N 2. – P. 177-186.
19. Enthusiasm mixed with scepticism about single-nucleotide polymorphism markers for dissecting complex disorders / [A.C. Syvanen, U. Landegren, A. Isaksson et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 7, N 1. – P. 98-101.
20. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб: ООО «Фолиант», 2008. – 552 с.
21. The HUGO Gene Nomenclature Committee Database [електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.genenames.org/index.html>
22. The National Center for Biotechnology Information Database [електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>
23. Alleles of the gene encoding IL-1alpha may predict control of plasma viraemia in HIV-1 patients on highly active antiretroviral therapy / P. Price, I. James, S. Fernandez, M.A. French // *AIDS*. – 2004. – Vol. 18, N 11. – P. 1495-1501.
24. Price P. IL1A alleles associate with a virological response to antiretroviral therapy in HIV patients beginning therapy with advanced disease / P. Price, I. James // *AIDS*. – 2009. – Vol. 23, N 9. – P. 1173-1176.
25. Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population / [N.P. Lang, M.S. Tonetti, J. Suter et al.] // *Periodontol Res.* – 2000. – Vol. 35, N 2. – P. 102-107.
26. A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphisms and periodontal disease in a general adult population / [M.P. Cullinan, B. Westerman, S.M. Hamlet et al.] // *Clin. Periodontol.* – 2001. – Vol. 28, N 12. – P. 1137-1144.
27. A functional interleukin-1β gene polymorphism is associated with chronic periodontitis in a sample of Brazilian individuals / [P.R. Moreira, A.R. de Sa, G.M. Xavier et al.] // *Periodontol Res.* – 2005. – Vol. 40, N 4. – P. 306-311.
28. The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals / [P.R. Moreira, J.E. Costa, R.S. Gomez et al.] // *Periodontol Res.* – 2007. – Vol. 42, N 1. – P. 23-30.
29. IL-1 gene polymorphism and periodontal status of HIV Brazilians on highly active antiretroviral therapy / L.S. Goncalves, S.M. Ferreira, C.O. Souza, A.P. Colombo // *AIDS*. – 2006. – Vol. 20, N 13. – P. 1779-1781.
30. Influence of IL-1 gene polymorphism on the periodontal microbiota of HIV-infected Brazilian individuals / L.S. Goncalves, S.M. Ferreira, C.O. Souza, A.P. Colombo // *Braz. Oral Res.* – 2009. – Vol. 23, N 4. – P. 452-459.
31. IL-1beta (+3954C/T) polymorphism could protect human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) against lipodystrophic syndrome / [V. Asensi, C. Rego, A.H. Montes et al.] // *Genet. Med.* – 2008. – Vol. 10, N 3. – P. 215-223.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

32. Ярилин А.А. Введение в современную иммунологию / А.А. Ярилин, Н.А. Добротина. – Н.Новгород, 1997. – 238 с.
33. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
34. Behavioral risk exposure and host genetics of susceptibility to HIV-1 infection / [S. Shrestha, S.A. Strathdee, N. Galai et al.] // *Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193, N 1. – P. 4-6.
35. Cytokine and chemokine gene polymorphisms among ethnically diverse North Americans with HIV-1 infection / [C. Wang, W. Song, E. Lobashevsky et al.] // *AIDS.* – 2004. – Vol. 35, N 5. – P. 446-454.
36. Analysis of polymorphism of the interleukin-4 gene of healthy and HIV-infected persons / [V.I. Konenkov, M.V. Smol'nikova, V.A. Kozlov et al.] // *Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2001. – Vol. 6. – P. 28-32.
37. Konenkov V.I. Polymorphism of promotor sites of interleukins-4 and -10 and tumor necrosis factor-alpha genes in HIV-infected patients / V.I. Konenkov, M.V. Smol'nikova // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 133, N 4. – P. 389-391.
38. Polymorphism in the interleukin-4 promoter affects acquisition of human immunodeficiency virus type 1 syncytium-inducing phenotype / [E.E. Nakayama, Y. Hoshino, X. Xin et al.] // *Virology.* – 2000. – Vol. 74, N 12. – P. 5452-5459.
39. Protective effect of interleukin-4 -589T polymorphism on human immunodeficiency virus type 1 disease progression: relationship with virus load / [E.E. Nakayama, L. Meyer, A. Iwamoto et al.] // *Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 185, N 8. – P. 1183-1186.
40. Protective effects of IL4-589T and RANTES-28G on HIV-1 disease progression in infected Thai females / [N. Wichukchinda, E.E. Nakayama, A. Rojanawiwat et al.] // *AIDS.* – 2006. – Vol. 20, N 2. – P. 189-196.
41. Role of chemokine and cytokine polymorphisms in the progression of HIV-1 disease / [S.D. Mahajan, A. Agosto-Mojica, R. Aalinkel et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 396, N 2. – P. 348-352.
42. Haplotype diversity in the interleukin-4 gene is not associated with HIV-1 transmission and AIDS progression / [W.S. Modi, T.R. O'Brien, D. Vlahov et al.] // *Immunogenetics.* – 2003. – Vol. 55, N 3. – P. 157-164.
43. Association between an interleukin-4 promoter polymorphism and the acquisition of CXCR4 using HIV-1 variants / [D. Kwa, R. Pvan Rij, B. Boeser-Nunnink et al.] // *AIDS.* – 2003. – Vol. 17, N 7. – P. 981-985.
44. Chatterjee A. Association of IL-4 589 C/T promoter and IL-4Ralphal50V receptor polymorphism with susceptibility to HIV-1 infection in North Indians / A. Chatterjee, A. Rathore, T.N. Dhole // *Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, N 6. – P. 959-965.
45. The IL-6 system in HIV-1-infection and in HAART-related fat redistribution syndromes / [M. Saumoy, M. Lopez-Dupla, S. Veloso et al.] // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22, N 7. – P. 893-896.
46. An IL6 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus / [C.B. Foster, T. Lehrnbecher, S. Samuels et al.] // *Blood.* – 2000. – Vol. 96, N 7. – P. 2562-2567.
47. Effect of the interleukin-6 C174G gene polymorphism on treatment of acute and chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus coinfecting patients / [J. Nattermann, M. Vogel, T. Berg et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46, N 4. – P. 1016-1025.
48. Polymorphisms of IL-6 174 G/C, IL-10 -592 C/A and risk of HIV/AIDS among North Indian population / [R.C. Sobti, N. Berhane, S.A. Mahedi et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2010. – Vol. 337, N 1-2. – P. 145-152.
49. Interleukin-10 promoter polymorphisms influence HIV-1 susceptibility and primary HIV-1 pathogenesis / [D.D. Naicker, L. Werner, E. Kormuth et al.] // *Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 200, N 3. – P. 448-452.
50. Genetic association of IL-10 gene promoter polymorphism and HIV-1 infection in North Indians / [A. Chatterjee, A. Rathore, P. Sivarama et al.] // *Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 29, N 1. – P. 71-77.
51. Extended IL10 haplotypes and their association with HIV progression to AIDS / [T.K. Oleksyk, S. Shrestha, A.L. Truelove et al.] // *Genes Immun.* – 2009. – Vol. 10, N 4. – P. 309-322.
52. Reduced mortality and CD4 cell loss among carriers of the interleukin-10 -1082G allele in a Zimbabwean cohort of HIV-1-infected adults / [C. Erikstrup, P. Kallestrup, R.B. Zinyama-Gutsire et al.] // *AIDS.* – 2007. – Vol. 21, N 17. – P. 2283-2291.
53. Tenofovir selectively regulates production of inflammatory cytokines and shifts the IL-12/IL-10 balance in human primary cells / [J. Melchjorsen, M.W. Risor, O.S. Sogaard et al.] // *AIDS.* – 2011. – Vol. 57, N 4. – P. 265-275.
54. Surface expression patterns of negative regulatory molecules identify determinants of virus-specific CD8+ T-cell exhaustion in HIV infection / [T. Yamamoto, D.A. Price, J.P. Casazza et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 117, N 18. – P. 4805-4815.
55. Blackburn S.D. IL-10, T cell exhaustion and viral persistence / S.D. Blackburn, E.J. Wherry // *Trends Microbiol.* – 2007. – Vol. 15, N 4. – P. 143-146.
56. Opposite effects of IL-10 on the ability of dendritic cells and macrophages to replicate primary CXCR4-dependent HIV-1 strains / [P. Ancuta, Y. Bakri, N. Chomont et al.] // *Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 4244-4253.
57. Wang Y. IL-10 inhibits HIV-1 LTR-directed gene expression in human macrophages through the induction of cyclin T1 proteolysis / Y. Wang, A.P. Rice // *Virology.* – 2006. – Vol. 352. – P. 485-492.
58. Frequencies of IL10 SNP genotypes by multiplex PCR-SSP and their association with viral load and CD4 counts in HIV-1-infected Thais / [D. Kingkeow, J.M. McNicholl, N. Maneekarn et al.] // *Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 29, N 1. – P. 94-101.
59. Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10 / [H.D. Shin, C. Winkler, J.C. Stephens et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, N 26. – P. 14467-14472.
60. Association study of IL-10 and IFN-gamma gene polymorphism in Iranian women with preeclampsia / E. Kamali-Sarvestani, S. Kiany, B. Ghareh-Sard, M. Robati // *Reprod. Immunol.* – 2006. – Vol. 72. – P. 118-126.
61. Role of chemokine and cytokine polymorphisms in the progression of HIV-1 disease / [S.D. Mahajan, A. Agosto-Mojica, R. Aalinkel et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 396, N 2. – P. 348-352.
62. Non-Hodgkin's B cell lymphoma in persons with acquired immunodeficiency syndrome is associated with increased serum levels of IL10, or the IL10 promoter -592 C/C genotype / [E.C. Breen, W.J. Boscardin, R. Detels et al.] // *Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 109, N 2. – P. 119-129.
63. Cytokine polymorphism in the Th1/Th2 pathway and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma / [Q. Lan, T. Zheng, N. Rothman et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 107. – P. 4101-4108.

64. Cytokine signaling pathway polymorphisms and AIDS-related non-Hodgkin lymphoma risk in the multicenter AIDS cohort study / [H.L. Wong, E.C. Breen, R.M. Pfeiffer et al.] // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24, N 7. – P. 1025-1033.
65. Interleukin-10 gene (IL10) polymorphisms and human papillomavirus clearance among immunosuppressed adolescents / [S. Shrestha, C. Wang, B. Aissani et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2007. – Vol. 16, N 8. – P. 1626-1632.
66. Interleukin-10 (IL-10) pathway: genetic variants and outcomes of HIV-1 infection in African American adolescents / [S. Shrestha, H.W. Wiener, B. Aissani et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, N 10. – e13384.
67. Association of IL12RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes / [K. Kusuvara, K. Yamamoto, K. Okada et al.] // *Immunogenet.* – 2007. – Vol. 34, N 1. – P. 35-44.
68. Interleukin-18 and interferon-gamma polymorphisms in Brazilian human immunodeficiency virus-1-infected patients presenting with lipodystrophy syndrome / [L. Castelar, M.M. Silva, E.C. Castelli et al.] // *Tissue Antigens*. – 2010. – Vol. 76, N 2. – P. 126-130.
69. IL-18 gene promoter polymorphism is involved in HIV-1 infection in a Brazilian pediatric population / [L. Segat, D. Bevilacqua, M. Boniotto et al.] // *Immunogenetics*. – 2006. – Vol. 58, N 5-6. – P. 471-473.
70. Effect of TNF-alpha genetic variants and CCR5 Delta 32 on the vulnerability to HIV-1 infection and disease progression in Caucasian Spaniards / [S. Veloso, M. Olona, F. Garcia et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2010. – Vol. 11. – P. 63.
71. Analysis of a biallelic polymorphism in the tumor necrosis factor alpha promoter and HIV type 1 disease progression / [M.C. Knuchel, T.J. Spira, A.U. Neumann et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 1998. – Vol. 14, N 4. – P. 305-309.
72. The -1030/-862-linked TNF promoter single-nucleotide polymorphisms are associated with the inability to control HIV-1 viremia / [J.C. Delgado, J.Y. Leung, A. Baena et al.] // *Immunogenetics*. – 2003. – Vol. 55, N 7. – P. 497-501.
73. Tumor necrosis factor region polymorphisms are associated with AIDS and with cytomegalovirus retinitis / [N.H. Deghaide, M. de L. Rodrigues, E.C. Castelli et al.] // *AIDS*. – 2009. – Vol. 23, N 13. – P. 1641-1647.
74. The relationship between ApoE, TNFA, IL1a, IL1b and IL12b genes and HIV-1-associated dementia / [L.A. Pemberton, E. Stone, P. Price et al.] // *HIV Med.* – 2008. – Vol. 9, N 8. – P. 677-680.
75. Tumour necrosis factor haplotypes associated with sensory neuropathy in Asian and Caucasian human immunodeficiency virus patients / [C.S. Chew, C.L. Cherry, D. Imran et al.] // *Tissue Antigens*. – 2011. – Vol. 77, N 2. – P. 126-130.
76. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy / [B. Maher, A. Alfrevic, F.J. Vilar et al.] // *AIDS*. – 2002. – Vol. 16, N 15. – P. 2013-2018.
77. Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders / [P.E. Tarr, P. Taffe, G. Bleiber et al.] // *Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 191, N 9. – P. 1419-1426.
78. No relationship between TNF- α genetic variants and combination antiretroviral therapy-related lipodystrophy syndrome in HIV type 1-infected patients: a case-control study and a meta-analysis / [S. Veloso, M. Olona, J. Peraire et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 2011. – Vol. 27, N 2. – P. 143-152.
79. A tumor necrosis factor-alpha-inducible promoter variant of interferon-gamma accelerates CD4+ T cell depletion in human immunodeficiency virus-1-infected individuals / [P. An, D. Vlahov, J.B. Margolick et al.] // *Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 188, N 2 – P. 228-231.
80. Insights into the role of IL-12B and IFN-gamma cytokine gene polymorphisms in HIV-1/AIDS infection / [R.C. Sobti, A.M. Salih, B. Nega et al.] // *Folia Biol. (Praha)*. – 2010. – Vol. 56, N 3. – P. 110-115.
81. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human IFN-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high IFN-gamma production / [V. Plavica, C. Perrey, A. Stevens et al.] // *Hum. Immunol.* – 2000. – Vol. 61. – P. 863-869.

CYTOKINES GENE POLYMORPHISM AND HIV INFECTION

M.D. Chemych, A.I. Piddubna

SUMMARY. *The article presents a current view on the significance of single nucleotide polymorphism of cytokines genes in HIV infection. The study of genetic predictors in different population groups of HIV-infected persons is necessary for the comprehensive understanding of the immunopathogenesis of infection, causes of disease progression and efficacy of specific treatment. The cytokines gene polymorphism study in Ukraine is the exclusive relevance due to the lack of reports of SNP research among HIV-positive citizens.*

Key words: *HIV infection, cytokines, single nucleotide polymorphism.*

Отримано 29.11.2011 р.

С.М. Андрейчин, Т.О. Голомша

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕТАБОЛІЧНУ ЕНДОГЕННУ ІНТОКСИКАЦІЮ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено огляд літератури, присвячений сучасним уявленням про метаболічну ендогенну інтоксикацію. Детально висвітлено основні ланки її патогенезу та методи діагностики.

Ключові слова: ендогенна інтоксикація, ендотоксини, лабораторна діагностика токсемії.

Ендогенна інтоксикація – це стадійний, прогресуючий, багатокомпонентний патологічний процес, що на сьогодні є високоактуальною проблемою в медицині.

На підставі багаторічних досліджень Л.Л. Громашевська запропонувала термін «метаболічна ендогенна інтоксикація (MEI)». Це поліетіологічний і поліпатогенетичний синдром, що характеризується накопиченням у тканинах і біологічних рідинах ендогенних токсинів (ЕТ), які утворюються внаслідок надлишку метаболічних продуктів нормального або порушеного обміну речовин чи клітинного реагування [1, 2]. Будучи складним явищем, вона включає такі компоненти:

- джерело токсемії, що забезпечує утворення ЕТ;
- біологічні бар'єри, здатні запобігати прориву ендогенних токсинів за межі джерела;
- механізми перенесення цих токсичних продуктів до клітин-мішеней, до органів біотрансформації та/або екскреції;
- механізми імобілізації і депонування, біотрансформації (нейтралізації) і екскреції токсичних продуктів;
- ефекторні відповіді на інтоксикацію у вигляді так званої вторинної токсичної агресії, внаслідок якої MEI значною мірою втрачає свою специфічність.

Оскільки MEI поліетіологічна, можна виділити декілька механізмів її розвитку:

- продукційний, цебто обмінний, обумовлений надлишковим утворенням ЕТ (наприклад при розлитому перитоніті, гострому панкреатиті, пневмонії);

- резорбційний, коли відбувається всмоктування токсичних речовин з обмеженого вогнища інфекції, тканин, які розпадаються (при кишковій непрохідності, флегмоні м'яких тканин, абсцесі тощо);

- реперфузійний, при якому в системний кровотік надходять метаболіти, що накопичилися в довготривало ішемізованих тканинах, а також виділилися з клітин цих тканин при їх пошкодженні активним киснем і надлишком вільних радикалів в умовах неспроможності антиоксидного захисту (при шоці, реперфузійному синдромі, операції із застосуванням апарата штучного кровообігу);

- ретенційний, при якому накопичення ЕТ відбувається внаслідок порушення їх виділення природними органами детоксикації (при гострій нирковій та печінковій недостатності);

- інфекційний, внаслідок надходження мікроорганізмів, продуктів їх обміну і розпаду з вогнища інфекції [2].

У розвитку MEI одночасно або послідовно можуть брати участь кілька механізмів утворення ЕТ і накопичення їх у внутрішньому середовищі організму.

При різних захворюваннях, що спричиняють MEI, в органах накопичуються речовини, до яких належать продукти перетворення амінокислот (фенол, крезол, індол, скатол, путресцин, кадаверин), жирів (γ-оксимасляна кислота, ацетооцтова кислота, ацетон). Також вагоме значення мають деякі білки, гістамін, серотонін, кініни та інші фізіологічно активні речовини, що виділяються в значних кількостях при пошкодженні клітин і тканин людського організму. Механізм MEI полягає в пошкодjuвальній дії токсичного агента на клітинні структури і порушенні метаболічних процесів в організмі [3].

Найсуттєвішими ланками патогенезу MEI визнають токсемію і ендотоксикоз. Токсемію слід розглядати як наявність і розповсюдження в циркулюючій крові та позасудинному просторі організму

му токсичних агентів у тій чи іншій концентрації. Ендотоксикоз є закономірним наслідком несприятливого впливу зазначених чинників на органи і системи організму як цілого.

На сьогодні в клініко-лабораторній практиці існує багато методів і тестів для оцінки рівня інтоксикації: парамеційний тест – полягає у визначенні тривалості життя одноклітинних найпростіших – інфузорій (*Paramecia caudatum*) у водному середовищі мікропрепарату під впливом токсичних факторів біорідин (плазма або сироватка крові, лімфа та інтерстиціальна рідина); сперматозоїдний тест – його принцип полягає у неоднаковій здатності живих і загиблих під впливом токсину тестових клітин – сперматозоїдів тварин (бика) – сприймати окремі барвники, тобто забарвлюватися у різні кольори: у голубий – живі та червоний – загиблі клітини; середньомолекулярні пептиди (СМП), вміст яких визначають у цільній крові за допомогою спектрофотометрії на довжинах хвиль 254 і 280 нм; інтегративні формалізовані показники [4].

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), запропонований Я. Кальф-Каліфом, вираховується за формулою:

$$\text{ЛІІ} = (4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1) : [(\text{Л} + \text{Мо}) \times (\text{Е} + 1)],$$

де М – мієлоцити, Ю – юні, П – паличкоядерні, Пл – плазмоцити, С – сегментоядерні лейкоцити, Л – лімфоцити, Мо – моноцити, Е – еозинофіли [5].

Значення ЛІІ для здорових, за даними різних авторів, становлять від 0,9 до 1,3. Підвищення індексу відбувається при інфекційному процесі та інших захворюваннях, що супроводжуються ендотоксигенною інтоксикацією. Високі показники, звичайно, свідчать про отруєння організму ендотоксигенними токсинами. Цифри, що перевищують 25-30, у гострих випадках вказують на вірогідність летального закінчення. Навпаки, при хронічних захворюваннях (рак, туберкульоз, хроніосепсис) ЛІІ може знижуватися до 0,3 і менше [6].

Проте при появі у хворого ознак алергізації ця формула не доречна. В такому випадку потрібно використовувати варіанти формули Я. Кальф-Каліфа, С.В. Хомича в модифікації А.Л. Костюченко і співавт. (2000):

$$\text{ЛІІ} = 0,1 \times \text{кількість лейкоцитів (тис. в мкл)} \times \text{нейтрофіли (\%)} : 100 - \text{нейтрофіли (\%)} [3].$$

Індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК). Для його підрахунку користуються такою формулою:

$$\text{ІЗЛК} = (\text{Е} + \text{Б} + \text{Н}) : (\text{Мо} + \text{Л}),$$

де Е, Б, Н, Мо, Л – відповідно процентний вміст еозинофілів, базофілів, нейтрофілів, моноцитів і

лімфоцитів у лейкограмі. У здорових осіб ІЗЛК знаходиться в межах 1,5–2,2 і не залежить від загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові. При МЕІ цей показник має тенденцію до зростання.

Індекс сегментарності нейтрофілів (Ісег). Досліджують при мікроскопії мазків крові шляхом визначення середньої кількості сегментів в ядрі одного нейтрофіла. У здорових осіб середнє значення індексу коливається в межах 2,7–3,0, а при ендотоксикозі він підвищується.

Лімфоцитарний індекс (ЛІІМ). Визначається із співвідношення лімфоцитів і нейтрофілів:

$$(\text{ЛІІМ}) = \text{Л} / \text{Н},$$

де Л і Н – відсотковий вміст лімфоцитів і нейтрофілів за даними лейкоцитарної формули. У здорових осіб цей індекс становить 0,50–0,65, а при ендотоксикозі має тенденцію до підвищення.

Токсична (токсигенна) зернистість (ТЗ). Визначають відсоток мієлоцитів, метамієлоцитів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів у мазках крові, зафарбованих за методом Романовського. У нормі вміст клітин з токсигенною зернистістю не виходить за межі 3 %.

Гематологічний показник інтоксикації (ГПІ). Для його розрахунку користуються формулою:

$$\text{ГПІ} = \text{ЛІІ} \times \text{Кшое} \times \text{Кл},$$

де ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я. Кальф-Каліфом, Кшое – поправний коефіцієнт, який визначають за показниками ШОЕ, Кл – поправний коефіцієнт, що вираховують за кількістю лейкоцитів у перерахунку на 1 мкл крові.

Методика експрес-діагностики ендотоксикозу за рівнем сорбційної здатності мембран еритроцитів. Еритроцити здорових донорів поглинають до 35-40 % барвника з 0,025 % розчину метиленової синьки, у хворих з ендотоксикозом цей показник значно нижче.

Методика токсин-модульованого кислотного гемолізу. Проводиться за допомогою автоматизованої діагностичної системи (автор – Б.Я. Оробчук), де результати досліджень заносяться в базу даних. Суть методу полягає у тому, що сигнал з фотоелектричного перетворювача подається на вхід операційного підсилювача, де цей сигнал приводиться до стандартного виду, необхідного для подальшої трансформації у цифровий код.

Динамічне спостереження за хворими з ендотоксикозом дає змогу оцінити ефективність детоксикаційних заходів. Методика токсин-потенційованого речовинного гемолізу дозволяє судити про наявність ендотоксикозу за результатами тесто-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

вої реакції ізольованої крові на резистентність мембран еритроцитів до гіпоосмії у присутності сечовини як еталонного гемолітика, яка в умовах ендотоксемії швидко дифундує через клітинні мембрани. Також застосовуються: методика токсин-модульованого гіпоосмотичного гемолізу; тест антитоксичної резистентності еритроцитів до автотоксинів, накопичених у гіперметаболізованій автологічній плазмі (ГМАП); методика токсин-модульованої люмінесценції лейкоцитів; методика визначення ендотоксикозу за рівнем лейкоцитолізу в автологічній плазмі; методика визначення ендотоксикозу за інтенсивністю вітального фарбування ізольованих лейкоцитів; методика визначення ЕТ в інтерстиції [4].

Ще одним способом оцінки МЕІ, що розвивається, є дослідження морфології біологічних рідин, а саме плазми крові, методом лінійної регресії і паралельно наявності патологічного процесу у хворих. Для опису структурного макропортрета висохлої краплі плазми крові останню розділяли на три зони. В кожній з них оцінювали кількість, розташування, форму наступних ознак: конкреції, кристали, особливості, тріщини (штрихові, заокруглені, круглі, паралельні, багатопроменеві, тріщини типу «чорна сітка» та «риб'яча луска». Наприклад, «чорна сітка» – при некрозі тканин; «риб'яча луска» – при порушенні ліпідного обміну; круглі тріщини – за наявності запального процесу; багатопроменеві – при нирковій недостатності. Також були лінії Валнера («бляшки» і «морщини») та язички Арнольда (виділили В.Н. Шабалін і С.Н. Шатохіна – автори методу клиноподібної дегідратації) як маркери інтоксикації, що виявляються в термінальній стадії МЕІ [7].

Як відомо, імунна система бере участь у забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму [8]. Фактично при будь-якій патології і несприятливому (стресовому) впливі активуються процеси вільнорадикального окислення, що призводить до накопичення токсичних речовин, які відносять до ЕТ [9]. Для підтримки імунної системи в тонусі вони присутні у крові в малих дозах (0–1 МЕО/мл). Але підвищене проникнення їх у системний кровотік призводить до розвитку ряду патофізіологічних реакцій, аж до ДВЗ-синдрому і септичного шоку [8, 10]. Існують публікації про розвиток хронічної МЕІ при тривалій дії цих доз. При цьому хронічна МЕІ супроводжує найрізноманітніші види порушень, одночасно може виступати як самодостатній, самостійний і визначальний чинник [11].

Згідно з визначенням, ЕТ – це природні продукти життєдіяльності, що з'явилися у великій кількості в біологічних середовищах при різних патологічних станах і які здійснюють токсичну дію на організм. Розрізняють пряму і опосередковану дистанційну дію ЕТ. Про пряму дію свідчать деградація білків і ліпідів клітин, блокування синтетичних і окислювальних процесів у клітинах, дистанційну – міжорганні й міжсистемні зміни [12, 13].

Запропонована класифікація ендотоксинів за розмірами: I група – низькомолекулярні токсини, розмір до 500 дальтон, II група – середньомолекулярні токсини, розмір від 500 до 5000 дальтон, III група – крупномолекулярні токсини, з розміром молекул понад 10 тис. дальтон, IV група – надмолекулярні токсини, з розміром молекул у мільйони дальтон. До I групи належать вода, іони калію, натрію, магнію, креатинін, сечовина та ін., II групу становлять більшість біологічно активних речовин, таких як гормони, серотонін, вітамін В₁₂, продукти деградації фібриногену та ін., III група представлена білками, ліпопротеїнами та ін., до IV групи відносяться макроглобуліни: імунні комплекси, криоглобуліни та ін. [14].

Як правило, МЕІ супроводжується захворюваннями, які пов'язані з підвищеним розпадом тканин, посиленням процесу катаболізму, порушенням функції печінки та нирок, дисфункцією газообміну, та є однією з найбільш важливих критеріїв, що визначає тяжкість захворювання та необхідність призначення патогенетично обґрунтованої терапії [15, 16].

Для неї характерна стадійність. Локальне накопичення токсичних продуктів у первинному патологічному вогнищі, що супроводжується гіперергічною запальною реакцією, відповідає першій фазі ендотоксикозу. Для другої фази характерна токсемія. Третя фаза, термінальна, характеризується клінічними проявами синдрому поліорганної недостатності в результаті ушкодження еферентних органів і систем [17].

Для клінічної та параклінічної діагностики МЕІ застосовується комплексний підхід, що є обґрунтованим для структурування в модульно-рівневу схему (табл. 1). Кожен з компонентів такої схеми та їх набір можна використати в контексті вирішення конкретної діагностичної чи наукової задачі [3].

Таким чином, лабораторну діагностику токсемії слід ширше використовувати в практичній медицині.

Схема комплексної діагностики синдрому ендogenous інтоксикації

Модуль	Рівень			
	Клінічний	Біохімічний	Імунологічний	Мікробіологічний
Перший	Стандартизований анамнез	Біохімічна оцінка функції органів	Оцінка фагоцитозу	Мікроскопія мазків зі слизових оболонок
Другий	Індекси інтоксикації, морфологія клітин крові	Визначення речовин низької та середньої молекулярної маси	Імунологічне обстеження з використанням методів розеткоутворення. Визначення імуноглобулінів	Мікробіологічне дослідження структури біоценозів
Третій	Тести дисфункції органів	Оцінка перекисного окислення ліпідів, анти-окислювального захисту, медіаторів і компонентів запалення	Імунофенотипування. Алергоспецифічний IgE	Визначення ендотоксемії

Література

- Громашевська Л.Л. «Середні молекули» як один з показників «метаболическої інтоксикації» / Л.Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 1997. – № 1. – С. 11-16.
- Параметри ендogenous інтоксикації при перитоніті / [О.Б. Матвійчук, І.І. Матішинець, А.П. Мельняк та ін.] // Укр. журн. хірургії. – 2010. – № 2. – С. 143-145.
- Лабораторная диагностика синдрома ендogenous интоксикации: Метод. рекомендации / [В.М. Аксенова, В.Ф. Кузнецова, Ю.Н. Маслов и др.]. – Пермь, 2005. – 35 с.
- Методи дослідження ендogenous інтоксикації організму: Метод. рекомендації / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко та ін. – Київ, МОЗУ. 1998. – С. 1-31.
- Чемич М.Д. Интегративні показники ендogenous інтоксикації організму та гематологічні зміни при шигельозі / М.Д. Чемич, М.А. Андрейчин, В.В. Захлебаєва // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 42-47.
- Чемич М.Д. Интегративні показники ендogenous інтоксикації та периферичної крові у здорових осіб / М.Д. Чемич, В.В. Захлебаєва // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2009. – № 1. – С. 198-207.
- Морфофизиологический анализ плазмы крови при ендogenous интоксикации / Л.М. Обухова, М.В. Ведунова, К.Н. Конторщикова, Н.А. Добротина // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2007. – № 6. – С. 104-107.
- Марущак М.І. Особливості патогенетичних механізмів ендogenous інтоксикації та гуморального імунітету при експериментальному гострому ураженні легень / М.І. Марущак // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 3. – С. 108-112.
- Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления / В.Н. Титов // Клин. лаб. диаг. – 2004. – № 5. – С. 3-10.
- Римаренко Н.В. Рівень ендотоксину кишкового походження в сироватці крові при бактеріальних ангінах, скарлатині і гнійних менінгітах у дітей / Н.В. Римаренко // Здоров'я ребенка. – 2011. – № 1 (28). – С. 90-93.
- Копытова Т.В. Механизмы ендogenous интоксикации и детоксикации организма в норме и при морфо-функциональных изменениях в коже: Дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Копытова. – Нижний Новгород, 2007. – 337 с.
- Лишневська В.Ю. Посиндромна інфузійна терапія в практиці лікаря-терапевта / В.Ю. Лишневська // Укр. хіміо-терапевт. журнал. – 2010. – № 1-2 (23). – С. 107-111.
- Hurley J.C. Endotoxemia: Methods of detection and clinical correlates / J. C. Hurley // Clin. Microbiol. Rev. – 1995. – Vol. 8, N 2. – P. 268-292.
- Іванюта Л.І. Ендogenous інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування (огляд) / Л.І. Іванюта, І.О. Баранецька // Здоров'я жінчини. – 2006. – № 1. – С. 252-256.
- Андрейчин С.М. Особливості проявів ендogenous інтоксикації до і після проведеного лікування хронічної серцевої недостатності / С.М. Андрейчин, М.І. Марущак // Медична хімія. – 2006. – № 3. – С. 126-129.
- Тофан І.П. Особливості перебігу синдрому ендogenous інтоксикації при післяінфарктному синдромі / Тофан І.П. // Медична хімія. – 2005. – № 3. – С. 36-39.
- Гончар-Зайкина Г.М. К оценке лабораторной диагностики эндотоксикоза / Г.М. Гончар-Зайкина, А.П. Гончар-Зайкин // Актуальные вопросы военной и практической медицины: Сб. тр. II науч.-практ. конф. врачей Приволжско-Уральского военного округа. – Оренбург, 2001. – С. 211.

MODERN PRESENTATIONS ABOUT METABOLIC ENDOGENOUS INTOXICATION

S.M. Andreychyn, T.O. Holomsha

SUMMARY. The revive of literature is dedicated to the modern notion of endogenous metabolic intoxication. The main links of its pathogenesis and the methods of diagnosis are shown us in details.

Key words: endogenous intoxication, endotoxin, laboratory diagnosis of toxemia.

Отримано 22.12.2011 р.

М.В. Супотницький

ЧОМУ МИ НЕ ЗДОЛАЄМО ВІЛ/СНІД-ПАНДЕМІЮ (Частина I)

ФГБУ «Науковий центр експертизи засобів медичного застосування» Мінздорвсоцрозвитку Росії
(Москва)

*Принципова відмінність ВІЛ/СНІД-пандемії від пандемічних процесів, у боротьбі з якими були досягнуті успіхи в XX сторіччі, полягає в тому, що вона спричинена вірусом з родини ретровірусів. Епідемії (епізоотії), що викликаються ретровірусами, є основним механізмом переривистої еволюції видів. Цей механізм реалізується ендегенізацією ретровірусів у геномі видів, що вижили, і наросуванням їх геному за допомогою утворення нових копій ретроелементів; ускладнення геному шляхом утворення нових екзонів з інтронів і/або збільшення кількості генів, що піддаються альтернативному сплайсингу. Еволюційне минуле імунної системи багатоклітинних організмів свідчить про закріплення за нею природним відбором резервуарної ролі до ретровірусів. Завдяки клітинам імунної системи відбувається розмноження і накопичення екзогенних ретровірусів до якоїсь критичної маси, яка дозволяє деяким з них ендегенізуватися в зародковій лінії окремих особин інфікованого виду і надалі передаватися вертикально, змінюючи його еволюційну траєкторію. ВІЛ/СНІД-пандемія серед виду *Homo sapiens* – окремий прояв цього процесу в еволюції таксону приматів. Інфекційний та епідемічний процеси, спричинені ВІЛ, є багатокомпонентними нециклічними процесами, що не мають механізмів термінації. Для боротьби з ними не можна застосувати досвід, накопичений у XX сторіччі при ліквідації натуральної віспи або при здійсненні контролю над спалахами грипу, чуми й інших циклічних інфекцій.*

Ключові слова: ВІЛ/СНІД-пандемія, ретровіруси, провіруси, натуральна віспа, кандидатна вакцина.

Ситуація з розповсюдженням ВІЛ/СНІД-пандемії на території Росії та України з кожним роком погіршується. У той же час з боку епідеміологічного співтовариства обох країн не спостерігається жодних спроб переосмислити загальноприйняте розуміння цієї пандемії як типової медичної проблеми. Як приклад успішності її подолання нам наводять результати боротьби з натуральною

віспою та з іншими інфекціями, здатними до самообмеження і контрольованими вакцинацією. Навчальні посібники, за якими ведеться підготовка майбутніх лікарів, не дають їм розуміння навіть того, що ВІЛ/СНІД-пандемія чимось відрізняється від інших пандемічних процесів. Мета даної роботи – показати, що проблема ВІЛ/СНІД-пандемії не просто виходить за рамки підходів, що дозволили досягти успіхів у зниженні інфекційної захворюваності в XX ст., але і має принципово інший характер.

Перш за все, в розумінні складності проблеми ВІЛ/СНІД-пандемії ігнорується те, що вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ), що викликав її, є ретровірус – тобто він належить до родини РНК-вірусів, які створюють за допомогою ферменту зворотної транскриптази ДНК-копію свого геному (провірус), що інтегрується з геномом людини в єдину молекулу ДНК. Жоден з інших раніше відкритих вірусів, що спричиняли пандемії і епідемії (натуральної віспи, грипу й ін.), такою здатністю не володіє. До завершення проекту «Геном людини» у 2000 р. ця обставина бралася до уваги тільки як особливість самого ВІЛ. Але після того, як геном людини був розшифрований, стало зрозуміло, що структури, подібні до провірусу ВІЛ, узагальнено звані ретроелементами, займають не менше 42 % геному людини. Вже тільки одна ця обставина повинна була примусити задуматися науковий істеблїшмент – чи дійсно ВІЛ/СНІД-пандемія є лише медичною проблемою, яку можна вирішити в межах уявлень про інфекційні та епідемічні процеси.

Всі вони, як і ВІЛ, експресують (або експресували раніше) зворотну транскриптазу і розповсюджуються (розповсюджувалися) по геному в два етапи: утворення РНК-транскрипту і його транскрибування «назад» у ДНК-транскрипт, що вбудовується в хромосому [1].

Щоб зрозуміти, наскільки близько один від одного за структурою і механізмом функціонування знаходяться ВІЛ і ретроелементи геному людини, зіставимо їх організацію.

ВІЛ має три основні структурні гени, що кодують вірусні протеїни в такому порядку: 5'-*gag-pol-env-3'*:

ген *gag* – кодує білки, що формують «серцевину» вірусу (необхідні для внутрішньоклітинної збірки вірусу і його вивільнення з клітини);

ген *pol* – кодує ферментну систему вірусу (зворотну транскриптазу – p66/51; інтегразу – p31/33; рибонуклеазу – p31/33);

ген *env* – визначає здатність вірусу виходити за межі клітини і інфікувати інші клітини. Кодує білки попередника оболонки вірусу – gp160, що розщеплюються на gp120 і gp41.

Є послідовності, необхідні для реалізації механізму зворотної транскрипції:

1) прямі повтори на 5'- і 3'-кінцях РНК (LTR – він діє як одиниця промоції, необхідний для транскрипції всього вірусного геному і початку транскрипції окремих вірусних генів);

2) послідовність з 80-120 нуклеотидів, що є сусідами з 5'-кінцевим прямим повтором (U5);

3) послідовність з 170-1200 нуклеотидів, що є сусідами з 3'-кінцевим прямим повтором (U3);

4) послідовність з 15-20 нуклеотидів (P), у межах якої клітинна тРНК парується з ретровірусною РНК, що створює праймер для синтезу першого ланцюга ДНК;

5) сегмент Р_u, що знаходиться безпосередньо перед повтором U3 і є сайтом для праймування другого ланцюга ДНК.

У ВІЛ є шість регуляторних генів:

tat (*transactivator of transcription*) – кодований ним білок є найбільш активним регулятором, що забезпечує посилення в 1000 разів реплікації вірусу і регулює експресію клітинних генів;

rev (*regulator of expression of virus proteins*) – кодований ним білок вибірково активує синтез структурних білків вірусу, забезпечує експорт з ядра довгих молекул вірусної РНК. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції він уповільнює синтез регуляторних білків;

nef (*negative regulatory factor*) – при взаємодії з LTR кодований ним білок уповільнює транскрипцію вірусних генів. Синхронна функція *nef* і *tat* регулює реплікацію вірусу так, щоб вона не призводила до загибелі клітини-хазяїна. Екстрацелюлярний білок *Nef* збільшує міграцію моноцитів, тим самим сприяючи розповсюдженню по організму ВІЛ і прогресуванню хвороби;

vif (*virion infectivity factor*) – кодований ним білок необхідний для утворення функціонально повноцінних вірусів у певних типах клітин на пізній стадії

інфекції. Білок *Vif* включається до складу нових вірусів;

vpr – кодований ним білок викликає зупинку клітинного циклу, сприяє входу в ядро передінтеграційного комплексу. *Vpr* включається в нові віруси у великій кількості, здатний деякою мірою підсилювати експресію генів ВІЛ і порушувати експресію окремих клітинних генів;

vpr для ВІЛ-1 (*vpr* для ВІЛ-2) – кодований ним білок руйнує комплекс gp120/CD4; знижує експресію CD4; сприяє вивільненню вірусу; підсилює продукцію вірусу в клітині.

Довгі кінцеві повтори, або *LTR* (*long terminal repeats*) – це прямі послідовності, що повторюються на кінцях ДНК-копії геному ретровірусів. Кожен такий повтор складається з трьох елементів: U3-R-U5, довжина яких становить відповідно 170-1250, 10-80 і 80-100 тис. п.н.; 3'-кінець U5 сам містить короткий інвертований повтор, гомологічний послідовності на 5'-кінці елементу U3, тобто сама послідовність LTR фланкована короткими інвертованими повторами; LTR беруть участь в інтеграції ДНК-копії геному ретровірусу в геном клітини-хазяїна, крім того, ділянка U3 кожного LTR несе промотор, причому промотор лівого LTR бере участь у транскрипції ДНК провірусу, а промотор правого – послідовності ДНК клітини-хазяїна поблизу сайту інтеграції ретровірусу. LTR фланкують складні елементи геному і беруть участь у процесі їх транспозиції [2].

Елементи, що ретротранспозуються (ретроелементи), геному людини ділять на дві великі групи: здатні до автономного існування і неавтономні.

Виділено два класи *автономних ретроелементів*:

LTR-елементи (*LTR-elements*) складають до 8,3% геному людини. До них належать ретротранспозони (*retrotransposons*), ендегенні ретровіруси (*endogenous retroviruses, ERVs*), людські ендегенні ретровіруси (*human endogenous retroviruses, HERVs*) та елементи ендегенних ретровірусів людини (*repeat elements with HERV origin*), що повторюються, такі як *SINE-R* ретропозони (*SINE-R retroposons*);

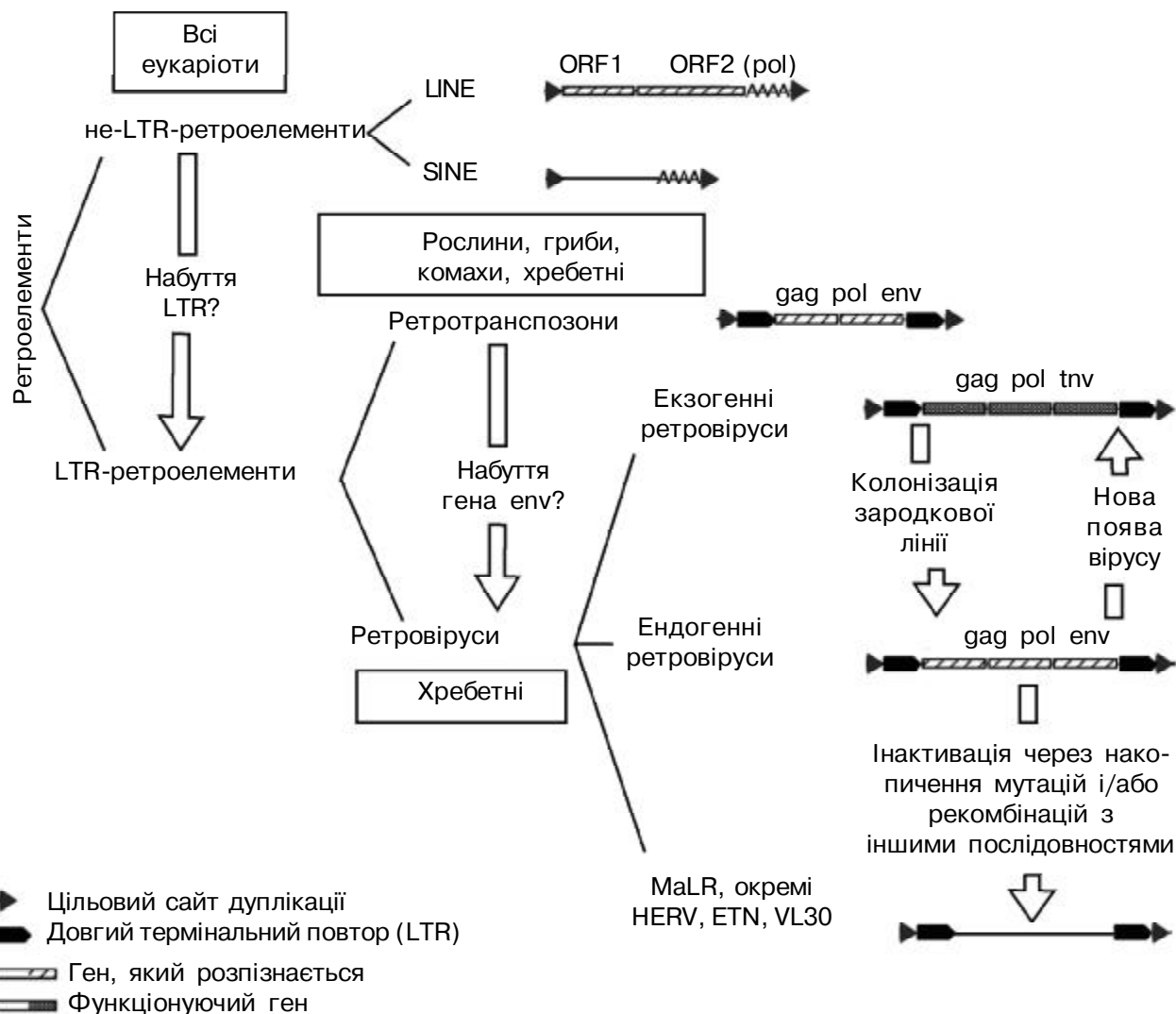
не-*LTR* (*non-LTR*) – дуже стародавні ретроелементи. Широко представлені в геномі простих організмів. У геномі людини на них припадає 33,9% ДНК. Це короткі вставні елементи (*short interspersed elements, SINE*; їх ще називають короткими ретропозонами) з переважанням *Alu*- і *MIR*-повторень і довгі термінальні вставні повтори (*long-terminal interspersed elements, LINE*), представлені автономними L1 і L2 послідовностями.

Неавтономні ретроелементи не кодують білків. До них належать *Alu*-повтори (у геномі людини їх

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

більше мільйону); псевдогени, що утворилися в результаті зворотної транскрипції; і SVA-елементи (аббревіатура від букв *SINE-R*, *VNTR* і *Alu*, описані як «композитні ретропозони»). Для своєї транспозиції вони потребують активності автономних

ретроелементів. Наприклад, SVA-елементи ретротранспозуються за допомогою L1-транспозонів [3]. Класифікація і взаємозв'язок ретроелементів наведені на мал. 1.



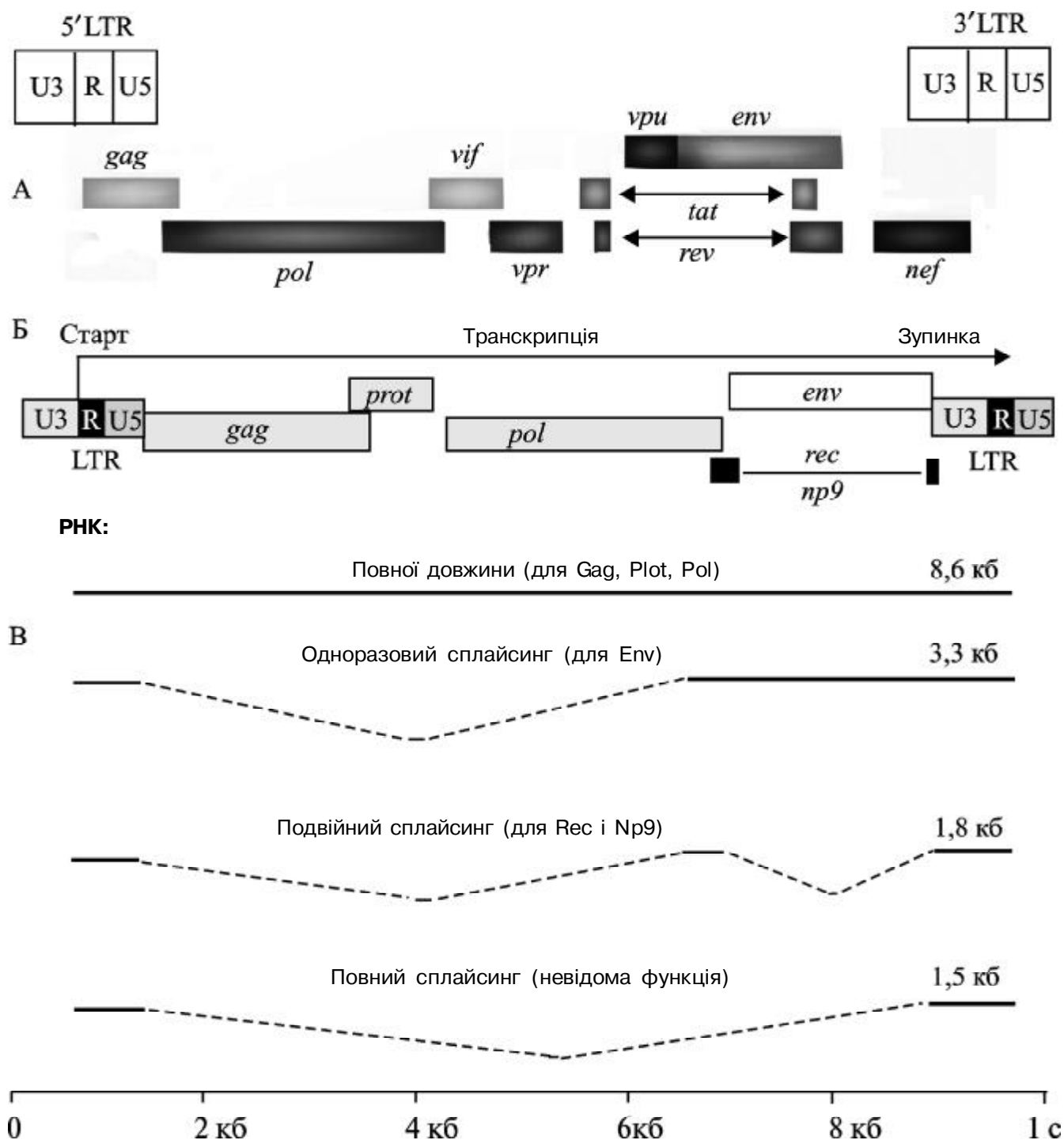
Мал. 1. Класифікація і взаємозв'язок ретроелементів. Короткі прямі повтори фланкують всі ретроелементи, що інтегрувалися з геномом хазяїна через транспозицію. ORF – відкрита рамка зчитування. VL30, ETN – LTR-елементи, що повторюються, знайдені у мишей. MaLR – LTR-ретротранспозон, виявлений у ссавців [4].

Межі між ендегенними та екзогенними ретровірусами, між ретротранспозонами і ретровірусами, між LTR- і не LTR-елементами можна провести тільки на момент часу, який сприймає людина. У міру масштабування часу в розмірах геологічних

епох межі між ними стають менш ясними. Геном людини є єдиним правдивим літописом, в який вписані всі події, що здійснювалися в ході його еволюції. Розглянемо їх на прикладі трьох ретроелементів з представлених на мал. 1.

Ендогенні ретровіруси. «Молоді» *HERV* структурно майже нічим не відрізняються від ДНК копії ВІЛ, що інтегрувалася з геномом людини, за винятком мутацій, блокуючих їх здатність утворювати вірусні

частинки (наприклад, в гені *env*) і, відповідно, передаватися горизонтально, як це відбувається при ВІЛ-інфекції.



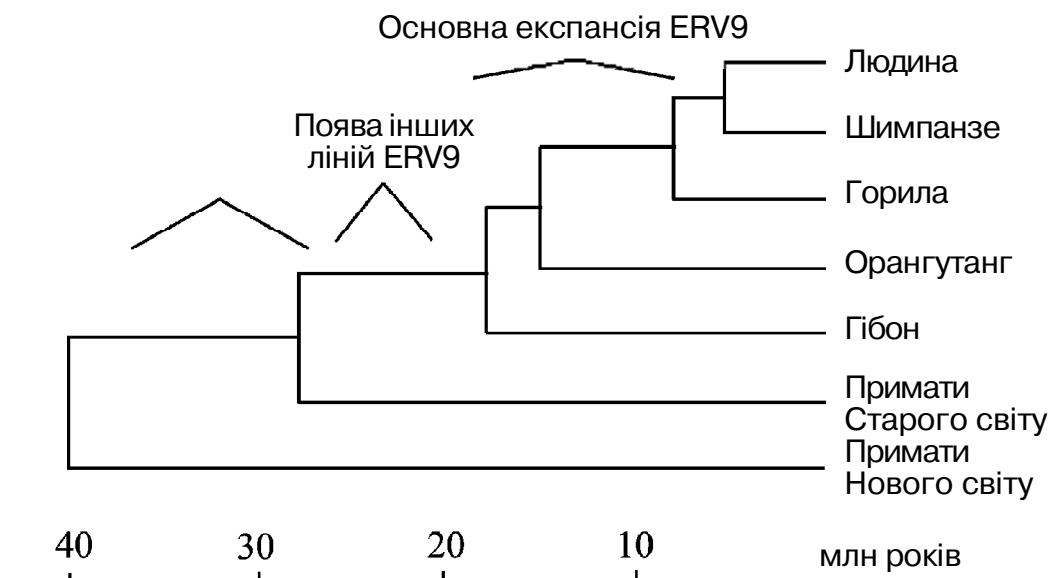
Мал. 2. Схема геному ВІЛ і ендогенного ретровірусу *HERV-K* (HML-2). А – геном ВІЛ [5]. Б – геном «молодого» ендогенного ретровірусу *HERV-K* (HML-2). В – усілякі типи провірусних транскриптів [6].

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Ендогенні ретровіруси вважаються «молодими», якщо їм менше 5-6 млн років, тобто вони інтегрувалися з геномом гомінідів уже після дивергенції якихось предкових видів приматів на гомінідів і сучасних мавп. Ендогенізація екзогенних ретровірусів (типу сучасного ВІЛ) відбувається через їх проникнення в зародкову лінію. Процес є випадковим і про нього мало що відомо. Принаймні представники 31 родини HERV, виявлені в геномі сучасної людини, інтегрувалися з геномом його еволюційних предків у результаті самостійних інфекційних процесів [7]. Наймолодша родина ендогенних ретровірусів – HERV-K проникла в геном сучасної людини 100 тис. років тому.

Провірус локалізований в хромосомі 19 (19p13.11) і не повністю зафіксований в людських популяціях. Провірус дуже поширений серед людей, які живуть в Африці, Азії і Полінезії. HERV зберігають свою активність у геномі людини, наприклад, HERV-K10 здатний формувати ретровірусні частинки. Індукція його мРНК можлива в клітинах раку молочної залози людини шляхом додавання прогестерону і естрадіолу. Розгляд механізмів активації HERV не входить в завдання цієї роботи.

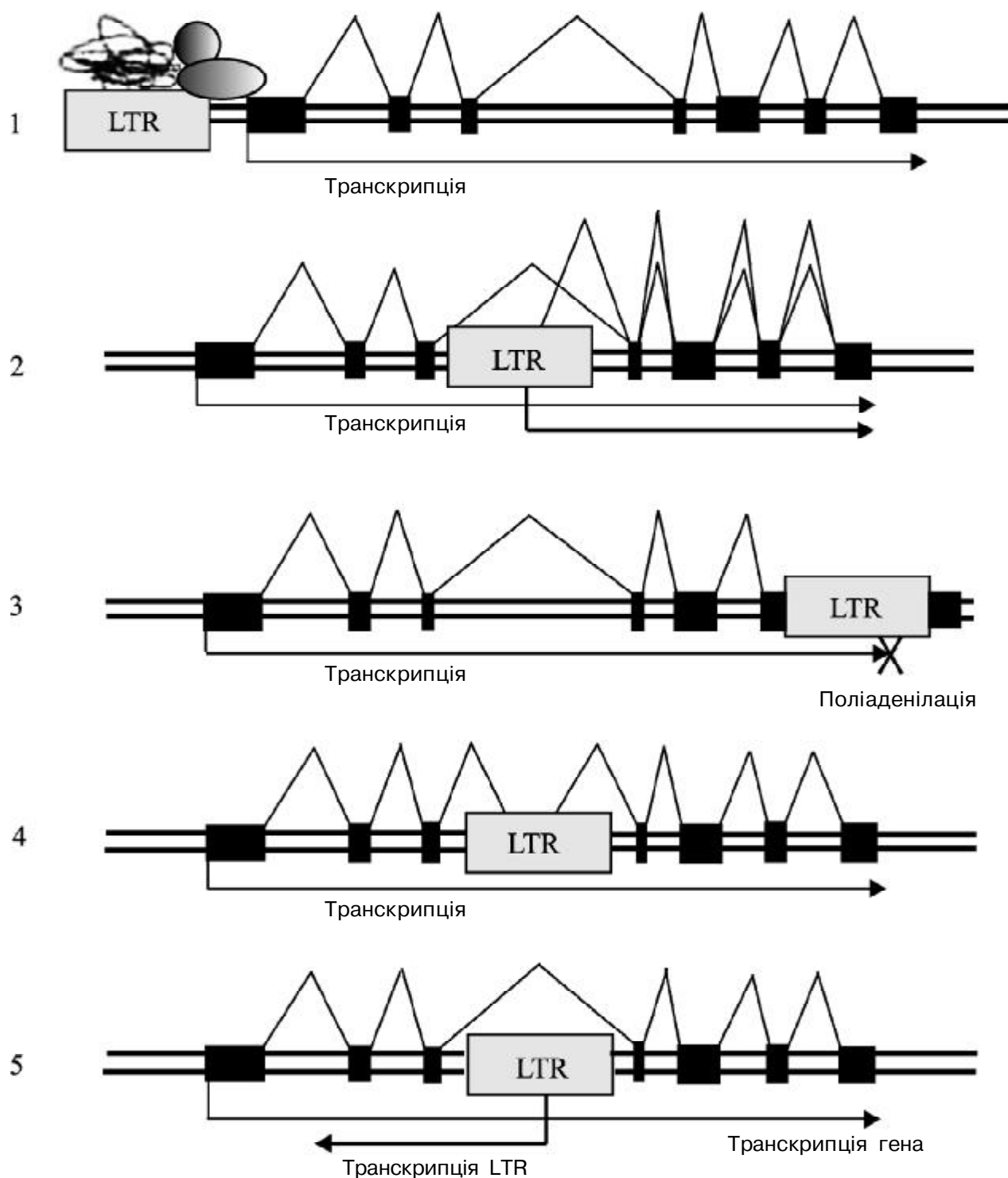
Показова історія ендогенного ретровірусу родини ERV9 (мал. 3).



Мал. 3. Еволюційна історія ендогенного ретровірусу родини ERV9 на тлі еволюційного дерева приматів [8].

Експансія ERV9 (лінія А ретровірусу) в геномі предкових видів сучасних приматів Старого Світу почалася 38-30 млн років тому. Але найактивніше експансія ERV9 по геному приматів здійснювалася в період їх дивергенції від гібонів на вищі види мавп (16-6 млн років тому). Максимум транспозиційної активності родиною ERV9 досягнутий 8-6 млн років тому, потім ця ретровірусна родина «загасла». У геномі сучасної людини збереглися більше сотні дефектних ERV9 і, принаймні, 4 тис. одиночних LTR (*solitary LTRs*), що виникли завдяки гомологічній рекомбінації між 5'- і 3'-LTR повнорозмірних ERV9, розсіяних по геному приматів в еволюційному минулому [9].

Ретровіруси можуть повертатися в еволюційну лінію. Родина HERV-K(HML-2) вперше інтегрувалася з геномом приматів, предків сучасної людини, близько 30 млн років тому. Окремі провіруси, що збереглися з першого «пришестя» цієї родини, у сучасної людини нагадують про себе вірусоподібними частинками, продукованими клітинами злоякісної пухлини – тератокарциноми (*human teratocarcinoma cells*). HERV-K(HML-2) «повернувся» в геном приматів Старого Світу 6 млн років тому. Зародкову лінію людини родина інфікувала 100 тис. років тому (HERV-K113) [10]. Яким чином HERV керують генами свого нового хазяїна, показано на схемі (мал. 4).



Мал. 4. Потенційні механізми контролю генів геному людини ендегенними ретровірусами: 1 – регуляція транскрипції генів через активність енансерів; 2 – введення нових промоторів; 3 – введення нових поліаденіаційних сигналів (термінують дію РНК-полімерази другого типу); 4 – руйнування інтрон-екзонної структури існуючих генів; 5 – регулювання експресії генів за допомогою РНК-інтерференції [6].

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Оскільки ділянка U3 кожного LTR несе промотор, то LTR не тільки фланкують складні елементи геному і беруть участь у процесі їх транспозиції,

але і включаються в керування генами, прилеглими до ділянки U3 HERV (табл. 1).

Таблиця 1

Приклади залучення ретровірусних послідовностей у регуляцію генів клітинних білків [1]

Елемент	Ген (промотор)	Функціональна роль
HERV-E	Mid1	Opitz-syndrome
HERV-E	Аполіпротеїн C1	Печінка й інші тканини
HERV-E	Ендотелін-В рецептор	Плацента
HERV-E	Плелотрофін	Трофобласти
HERV-L	бета1,3-галактозилтрансфераза	Товста кишка, молочна залоза
ERV II	БААТ (трансфераза)	Метаболізм
ERV I	Ароматаза	Плацентарний естрогенний синтез
ERV III	Карбонова ангідраза 1	Еритроїд-карбон метаболізм
LTR + LINE-2	Шаперонін (<i>chaperonin</i>)	McKausick-Kaufman синдром
HERV	INSL4 (родина інсулінів)	Плацента

Цікава роль ендегенних ретровірусів у розмноженні плацентарних тварин і людини. У плаценті оболонкові білки ендегенних ретровірусів виконують роль білків злиття. Вони експресуються в синцитіотрофобластному шарі (*syncytiotrophoblast layer*), утвореному за допомогою злиття мононуклеарних цитотрофобластів, і утворюють ділянки синцитію у тих ділянках плаценти, де починається взаємодія матері й плоду [11]. Ці дані свідчать про те, що інформація, яка визначає цілісний розвиток ембріону людини, хоча і міститься в зиготі, але тільки як якась потенція, яка не реалізується без участі ендегенних ретровірусів матері.

Перш ніж ми перейдемо до розуміння ролі елементів, що транспозуються, в еволюції людини, відзначу, що більшість з ретроелементів, які «недавно» проявили активність, складають L1 і Alu. «Пік» їх розмноження в еволюційно передуючих людині видах стався 60 млн років тому [12]. Їх активності передувала активність ДНК-транспозонів. Основна маса ДНК-транспозонів (85 %; приблизно 291 тис. елементів) розповсюдилися серед ссавців – еволюційних предків людини ще в Крейдяному періоді (135-66 млн років тому), коли відбувалося вимирання рептилій. Дослідники не виявили в геномі приматів ДНК-транспозонів «молодше» 37 млн років [13].

Ретротранспозони L1. Виявлені в геномі сучасної людини L1-ретротранспозони мають свою власну еволюційну історію, що налічує не менше 100-150 млн років [14, 15]; тобто у відомому нам вигляді вони існували у класу ссавців ще в часи панування рептилій. Утворюють 16 різних родин (L1PA16-L1PA1). Їх активність у геномі людини знач-

но більша, ніж HERV. Вставна історія L1-елементів геному людини в основному написана родиною Та-1, що складає до 90 % їх популяції. Ця родина містить значно більшу кількість повнорозмірних транспозонів, ніж інші. Ефективно дуплікуючи самі себе, L1 відіграють ключову роль у збільшенні геному виду за допомогою розмноження *Alu*- і *SVA*-елементів, які не транспозуються, і утворення ретропсевдогенів.

Крім збільшення геному L1 здатні керувати генами. Окремі L1 мають антисмислові Pol II-промотори, які впливають на експресію генів, що знаходяться в безпосередній близькості. Інші L1 можуть виконувати функції енхансерів і регулювати гени, що знаходяться на деякій відстані від них. Випадково вставившись у послідовність гена, L1 може блокувати його експресію і викликати генетичну хворобу. Такий же ефект може мати дуплікація або делеція гена після неправильної гомологічної рекомбінації, спровокованої активністю L1 [3].

Прикладом участі L1-ретротранспозонів в еволюції людини є утворення форм людського трансмембранного секретованого білка – атрактину (*attractin*). L1-ретротранспозований елемент забезпечив передчасний стоп-кодон і поліаденіляційний сайт, відповідальні за синтез зрізано розчинного атрактину. Обидві форми, трансмембранний і розчинний білки, залучаються до клітинних взаємодій протягом запального процесу. Таким чином, вставки L1-ретроелементів у конкретному випадку створили для виду *Homo sapiens* тонші механізми регуляції запальних відповідей [16].

Alu-ретроелементи. Серед інших родин ретро-елементів, *Alu* найбільш численні в геномі сучасної людини. Вони представлені більш ніж 1,4 млн копій, які відповідають 10 % усієї маси геному людини. Їх число продовжує рости, і вони вбудовуються у все нові сайти геному з частотою приблизно одне нове вбудовування на 100-200 новонароджених [17].

Alu-ретроелементи відіграють основну роль у процесі утворення екзонів в інтронних областях завдяки існуванню у них ділянок (*motifs*), що мають схожість з сайтами сплайсингу, або вони утворюють такий сайт за допомогою варіацій окремих нуклеотидів *Alu*-елементом, що інтегрувався в інтрон. Вставки *Alu*-екзонів так само вводять передчасні термінальні кодони або рамки зчитування, а самі *Alu*-елементи геному людини діють як дуже великий резервуар альтернативних екзонів.

Наведені дані повинні показати лікарям, що ВІЛ/СНІД-пандемія – це не перша пандемія, в якій беруть участь ретровіруси. Вони супроводжували людину впродовж всієї її еволюції. Крім того, такі епідемії складають основний механізм переривистої еволюції видів, коли чергуються тривалі періоди стабільності, де основні риси виду зберігаються незмінними, і короткі періоди швидких змін (у геологічних масштабах часу), в ході яких вид перебудовується, – або цілком перетворюється на інший вид, або ділиться на нові види, або «відбруньковує» їх від себе. Цей еволюційний механізм реалізується після масових ретровірусних епізоотій, які закінчуються ендемізацією ретровірусів у геномі видів, що вижили, і нарощуванням геному виду-хазяїна шляхом утворення нових власних копій ретроелементів; його ускладнення шляхом утворення нових екзонів з інтронів і/або збільшення кількості генів, що піддаються альтернативному сплайсингу.

До окремих механізмів цього процесу ми повернемося нижче, а зараз перейдемо до основної надії наших лікарів у боротьбі з ВІЛ – до багато разів обіцяної нам ВІЛ-вакцини. Творці таких вакцин намагаються нас лукаво привчити до думки, що раз вони вже отримали імуноглобуліни, що розпізнають поверхневі білки ВІЛ, то і справа залишилася за малим – навчити їх блокувати ВІЛ-інфекцію. Ось тому ми спочатку заглибимося в еволюційну історію системи імуноглобулінів людини.

Суперродиною імуноглобулінів (Ig-SF) є величезна родина білків адгезії, назва якої більш відома за назвою одного з факторів імунної системи хребетних – імуноглобулінових антитіл, що ево-

люційно з'явилися в цієї родині останніми. За даними, узагальненими В.Г. Галактіоновим (2005), J. Klein і Н. Nicolaidis (2005) [18, 19], прабатьком V-генів Ig-SF був ген білка Thy-1 (V-гени кодують варіабельні ділянки L- і H-ланцюгів імуноглобулінів – від їх взаємодії між собою залежить специфічність імуноглобулінових білків). Він утворився не менше 2 млрд років тому в результаті дивергенції якогось іншого стародавнього гена білка, що послужив прототипом V- і C-доменів легкого ланцюга імуноглобулінів.

Але перш ніж виникла основна властивість Ig-SF – різноманітність специфічної взаємодії з високомолекулярними структурами, мала відбутися інша важлива еволюційна подія – фрагментація V-гена. Чекаючи її після появи гена білка Thy-1 довелося всього 1,5 млрд років. Головним «винуватцем» формування сучасного Ig-SF знову виявився *ретровірус*, що укорінився в єдиний V-ген предків хребетних тварин близько 450 млн років тому. Ця подія привела до розщеплення V-гена на власне V-ген і D- та J-сегменти. Ділянки геномів, виявившись самостійними, піддавалися звичайним генетичним процесам – насамперед транслокаціям, тандемним дуплікаціям, рекомбінаціям і випадковим мутаціям, що ініціюються ретроелементами.

Спочатку різноманіття таких структур збільшувалося за рахунок *транслокацій* (наприклад, члени Ig-SF, що мають V2-C2- і V1-C1-комбінації доменів) і *тандемних дуплікацій*, що включають не тільки окремі C- і V-гени, але і генні блоки V-C, зокрема ті, які ускладнені включенням D- і J-сегментів (V-D-J-C) або (V-J-C). В результаті сформувався кластерний тип контролю над специфічністю антигенрозпізнавальних молекул. Проте подібний тип формування Ig-SF мав межі, обумовлені величиною геному і неможливістю нескінченного нарощування кластерного типу організації генів.

Література

1. Bannert N. Retroelements and the human genome: New perspectives on an old relation / N. Bannert, R. Kurth // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101, Suppl. 2. – P. 14572-14579.
2. Khodosevich K. Endogenous retroviruses and human evolution / K. Khodosevich, Y. Lebedev, E. Sverdlov // Comp. Funct. Genom. – 2002. – Vol. 3. – P. 494-498.
3. Ostertag E.M. Biology of mammalian L1 retrotransposons / E.M. Ostertag, H. Kazazian // Annu. Rev. Genet. – 2001. – Vol. 35. – P. 501-538.
4. de Parseval N. Human endogenous retroviruses: from infectious elements to human genes / N. de Parseval, T. Heidmann // Cytogenet. Genome Res. – 2005. – Vol. 110. – P. 318-332.
5. McBurney S. Viral sequence diversity: challenges for AIDS

vaccine designs / S. McBurney, T. Ross // *Expert. Rev. Vaccines*. – 2008. – Vol. 7, N 9. – P. 1405-1417.

6. Buzdin A. Human-specific endogenous retroviruses / A. Buzdin // *Expert. Rev. Vaccines*. – 2008. – Vol. 7. – P. 1405-1417.

7. High copy number in human endogenous retrovirus families is associated with copying mechanisms in addition to reinfection / [R. Belshaw, A. Katzourakis, J. Pacees et al.] // *Mol. Biol. Evol.* – 2005. – Vol. 22, N 4. – P. 814-817.

8. Costas J. Evolutionary history of the human endogenous retrovirus family ERV9 / J. Costas, H. Naveira // *Mol. Biol. Evol.* – 2000. – Vol. 17, N 2. – P. 320-330.

9. Lopez-Sanchez P. Paleogenomic record of the extinction of human endogenous retrovirus ERV9 / P. Lopez-Sanchez, J. Costas, H. Naveira // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79, N 11. – P. 6997-7004.

10. Insertional polymorphisms of full-length endogenous retroviruses in humans / [G. Turner, M. Barbulescu, Su Mei et al.] // *Current Biology*. – 2001. – Vol. 11, N 19. – P. 1531-1535.

11. Endogenous retroviruses regulate periimplantation placental growth and differentiation / [K. Dunlap, M. Palmari, M. Varela et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2006. – Vol. 103, N 39. – P. 14390-14395.

12. Deininger P. Mammalian retroelements / P. Deininger, M. Batzer // *Genome Res.* – 2002. – Vol. 12. – P. 1455-1465.

13. Pace II J.K. The evolutionary history of human DNA transposons: evidence for intense activity in the primate lineage / J.K. Pace II, C. Feschotte // *Genome Res.* – 2007. – Vol. 17. – P. 422-432.

14. Furano A.V. The biological properties and evolutionary dynamics of mammalian LINE-1 retrotransposons / A.V. Furano // *Prog. Nucleic Acids Res. Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 64. – P. 255-294.

15. Han K. Genomic rearrangements by LINE-1 insertion-mediated deletion in the human and chimpanzee lineages / [K. Han, S. Sen, J. Wang et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2005. – Vol. 33, N 13. – P. 4040-4052.

16. Secreted and membrane attractin result from alternative splicing of the human ATRN gene / [W. Tang, T.M. Gunn, D.F. McLaughlin et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 97. – P. 6025-6030.

17. Аст Г. Альтернативный геном / Г. Аст // *В мире науки*. – 2005. – № 7. – С. 37-43.

18. Галактионов В.Г. Эволюционная иммунология / В.Г. Галактионов. – М., 2005.

19. Klein J. The descent of the antibody-based immune system by gradual evolution / J. Klein, N. Nicolaidis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102, N 1. – P. 169-174.

WHY WE CAN NOT FIGHT HIV/AIDS PANDEMIC (PART I)

M.V. Supotnytsky

SUMMARY. The principal difference between HIV/AIDS pandemic on pandemic processes in dealing with what were the achievements of the twentieth century is that it is caused by a virus from a family of retroviruses. Epidemics (epizootics) caused by retroviruses, is the main mechanism of intermittent evolution of species. This mechanism is endogenous of retroviruses in the genomes of species that survive, and to increase their genome through the formation of new copies retroelements; complexity of the genome through formation of new exons from introns and / or increasing the number of genes undergoing alternative splicing. History evolution of the immune system is a multicellular organisms suggests fixing her natural selection as a tank to retroviruses. Cells of the immune system is reproduct and accumulat of exogenous retroviruses to some critical mass wich gets some of them to endogenous response in the germ line of individuals infected species continue to be transmitted vertically, changing its evolutionary trajectory locus. HIV/AIDS pandemic among the species of Homo sapiens – a single manifestation process in the evolution of primate taxon. Infectious and epidemic processes caused by HIV, is a multicomponent acyclic processes that don't have mechanisms for termination. By combat of them, can not apply the experience gained in the twentieth century with the elimination of smallpox or by monitoring the outbreak of influenza, plague and other cyclical infections.

Key words: HIV/AIDS pandemic, retroviruses, provirus, smallpox, vaccine.

Отримано 28.01.2012 р.

Продовження статті у № 2(68)'2012.

Л.А. Волянська, Л.М. Дмитраш

ВАКЦИНАЦІЯ – РЕАКЦІЇ ТА УСКЛАДНЕННЯ. ЗАПРОШЕННЯ ДО ДИСКУСІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, КУТОР Тернопільська обласна дитяча комунальна клінічна лікарня

Проведено огляд публікацій з аналізом причинно-наслідкових зв'язків несприятливих вислідів у поствакцинальному періоді. Запрошено до наукової дискусії з цього питання.

Ключові слова: вакцинація, реакції, ускладнення.

Поза сумнівами, у боротьбі з багатьма інфекційними хворобами вакцинопрофілактика є чи не найдійовішим чинником захисту дітей та засобом впливу на епідемічний процес. Проте проведення масової вакцинації, попри дотримання всіх застережних заходів, все ж іноді супроводжується появою відхилень у стані здоров'я. Останнє визначається індивідуальними конституційно зумовленими особливостями організму, генетично запрограмованою відповіддю імункомпетентних клітин на зустріч з вакцинальним препаратом.

Імунізація дітей проти «керованих» життєво небезпечних інфекцій є одним з видатних досягнень медичної науки. Абсолютна необхідність якнайшвидшого охоплення дітей щепленнями є загальноприйнятою в світовій науці істиною (рівень доказовості А). Звичайно, серед нині існуючих вакцин немає абсолютно нереактогенних, і проблема виникнення поствакцинальних реакцій продовжує залишатися актуальною [1-4]. Ми розділяємо точку зору дослідників проблем поствакцинального періоду стосовно того, що, завдячуючи щепленням, загроза морових інфекцій різко зменшилась і на перший план виступили твердження з ряду: «*все більшу увагу звертають на ту обставину, що введення вакцин може мати негативні наслідки*» [5]. Але ми не зовсім згодні з трактуванням несприятливих подій, які мають на увазі, як «*негативних наслідків*» з огляду на негативізм, що протягом останніх років супроводжує планову імунізацію. В цьому сенсі доцільніше було б говорити – як про небажану, наперед непередбачувану, не прогнозовану подію. Подію, яку ми, на превели-

кий жаль, ініціювали своїм виваженим рішенням, поставивши на шальки терезів: об'єм **користі** для особи зокрема та людської спільноти загалом і **мізер** ймовірного несприятливого перебігу поствакцинального періоду, який у більшості випадків або з нею безпосередньо не пов'язаний, або спровокований програмними помилками при організації щеплень.

В одній з публікацій у визначенні поняття «вакцина» її названо «*комплексом, який поряд з необхідними для формування імунітету компонентами містить різні за хімічним складом баластні речовини і має побічну дію, що може викликати в організмі дитини розвиток патологічних реакцій*» [5]. Тобто, в самому визначенні заздалегідь закладено рівняння «вакцина = побічна дія». На нашу думку, більш коректним було б назвати вакцину імунобіологічним препаратом, введення якого в організм викликає імунну відповідь, що завершується формуванням захисту від інфекції. Безумовно, вакцина – комплекс з багатьма складниками. До складу навіть найдосконаліших, крім корисного антигену, входить ряд допоміжних речовин – як бажаних для формування виразної захисної реакції, так і не зовсім (нинішні технологічні умови ще не дозволяють цілком від них позбавитись):

- суспендуючі агенти (вода, фізрозчин);
- консерванти (сорбітол, гідролізований желатин);
- ад'юванти (підсилювачі, наприклад солі алюмінію);
- залишкові речовини (преципітати з живильних середовищ, антибіотики). Кількість цих додаткових речовин у сучасних вакцинальних препаратах зведена до мінімуму і вимагає обережного, зваженого їх застосування лише в окремих осіб з вираженою алергічною настороженістю до певних компонентів вакцин (*про що потрібно пам'ятати і ретельно читати інструкцію про склад вакцини*). Доказова база відсутності достовірного зв'язку не-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

сприятливих подій у поствакцинальному періоді з окремими складовими вакцин, за даними багатьох джерел, є достатньо великою, хоч це не виключає ймовірності появи досліджень протилежного характеру. Незаперечною є лише теза – зв'язок має бути доведеним з високим рівнем доказовості.

В одній з наших попередніх публікацій ми пропонували, враховуючи морально-етичні аспекти проблеми реагування дитячого організму на вакцинацію, «*всі зміни стану здоров'я дитини в поствакцинальному періоді... коли немає можливості доказово пов'язати зміни, що виникли, з вакцинальним препаратом, називати «патологічний стан, наявний у дитини», а часовий зв'язок з введенням тієї чи іншої вакцини вказати лише в анамнезі захворювання. Такий запис зменшить негативізм батьків до щеплень, особливо коли немає можливості довести об'єктивно причинно-наслідковий механізм даного відхилення в стані здоров'я дитини. Разом з тим, це буде причиною внутрішнього розслідування такого зв'язку....*» [2]. Тому хотілося б, щоб у висновках про розслідування поствакцинальних подій, часовий збіг з вакцинацією чітко домінував би в прикладах, що наводяться авторами окремих публікацій [5]. Адже, приклади історій хвороб засвідчують наявність загальних проблем, з якими стикаються лікарі-практики, коли в період після вакцинації виникають найрізноманітніші захворювання і створюється необхідність розслідування зв'язку чи його відсутності з введенням імунобіологічного препарату.

Проте, автори в обговоренні цих прикладів зазначають, що «*на введення вакцини організм дитини може реагувати, з одного боку, звичайними клінічними проявами, що відображають нормально перебігаючий вакцинальний процес, з іншого – аномальними, патологічними реакціями – ускладненнями...*» та «*вакцинація супроводжується неспецифічними реакціями в результаті токсичного впливу вакцин; біохімічні та серологічні зсуви в поствакцинальному періоді – це зниження неспецифічного імунітету, сенсibilізація... У той же час вони діють так, що після вакцинації дитина майже беззахисна перед інτερкурентними інфекціями...*» [5]. Закономірно виникає кілька запитань: «Що таке вакцинальний процес?», «Що є відображенням нормально перебігаючого вакцинального процесу?», «Що слід розуміти під поняттям «аномальних, патологічних реакцій»?», «Чому вакцинація «супроводжується неспецифічними реакціями в результаті токсичного впливу вакцин»? та «Чому «після вак-

цинації дитина майже беззахисна перед інτερкурентними інфекціями»?».

Діти до 1,5-річного віку знаходяться практично в постійному поствакцинальному періоді, тому практикуючі педіатри постійно стаються в своїй роботі із загрозою виникнення у своїх пацієнтів несприятливих подій в періоді після введення вакцини, які є збігом у часі. І у них має сформуватись чітка теоретично обґрунтована навичка в такого роду розслідуваннях, яка базується на знаннях ймовірності виникнення окремих (лише доказово доведених) реакцій, пов'язаних зі складом вакцин, порушенням правил їх зберігання, транспортування чи введення, конституційними особливостями у дітей тощо.

Для формування однастайності в питаннях висвітлення проблем поствакцинального періоду, мабуть, варто використовувати загальноприйняті поняття, визнані ВООЗ:

- **поствакцинальна реакція** – реакція, що викликана властивостями вакцини;

- **програмна помилка** – реакція, спричинена порушеннями в процесах поводження з вакцинами та введення вакцин;

- **збіг у часі** – зміни стану, що відбулись після імунізації, але не пов'язані з вакциною чи з процесом вакцинації (випадковий збіг);

- **реакція на ін'єкцію** – хвилювання, пов'язане зі щепленням, чи біль при введенні вакцини, але не спричинена вакциною/процесом вакцинації;

- **несприятливий прояв** – негативний наслідок без проведення оцінки причинно-наслідкового зв'язку;

- **несприятлива реакція** – негативний наслідок, що спровокований вакциною (чи препаратом) за наявності доказів причинно-наслідкового зв'язку.

Тому, з нашої точки зору, негативної оцінки заслуговує теза: «*Вакцинація супроводжується неспецифічними реакціями в результаті токсичного впливу вакцин; біохімічні та серологічні зсуви в поствакцинальному періоді – це зниження неспецифічного імунітету і сенсibilізація (алергізація), які невіддільні від вакцинації, про це кожен повинен пам'ятати. У той же час вони діють так, що після вакцинації дитина майже беззахисна перед різними інτερкурентними інфекціями, які нашаровуються у цей період та знижують ефективність вакцинації. Отже, введення будь-якої вакцини призводить до глибоких, в першу чергу, прихованих змін, спрямованих на зростання титру антитіл, що забезпечують*

імунітет, і негативних зрушень, які супроводжуються зниженням неспецифічної імунологічної реактивності організму та розвитком сенсibiliзації» та наступна: «Під ускладненнями вакцинального процесу слід розуміти розвиток тяжких явищ, не притаманних звичайному вакцинному процесу, що фактично є «вакцинною хворобою», внаслідок і на тлі вакцинації. Ця хвороба розвивається в результаті спотворення та незвичайного перебігу вакцинного процесу або інших факторів: приєднання інфекції, активації дремаючої в організмі флори, загострення хронічних захворювань; нехтування протипоказаннями та помилками, допущеними в процесі вакцинації» [5]. Ці дві тези засвідчують наявність різночитань в поняттях вакцинального процесу загалом та тих подій, які можливі в поствакцинальному періоді. Вони також засвідчують глибоко замаскований, підсвідомий супротив деякої частини медичної громадськості всезагальному охопленню щепленнями та відсутність у них чіткого переконання у безпечності цього методу захисту населення від інфекційної патології.

Поза будь-якою потребою в дискусії – нетипова реакція у поствакцинальному періоді повинна бути ретельно розслідувана, і зв'язок її із імунологічним препаратом має бути об'єктивно доведеним. Якщо це алергічні реакції – визначенням рівня IgE, якщо гіперемія, набряк, інфільтрат – визначенням зв'язку із місцем ін'єкції, але обов'язково пов'язані з вакцинацією в часовому аспекті [6, 7].

Коли стан після вакцинації називається терміном «вакцинальна хвороба», що приводиться авторами, очевидно, за аналогією «сироваткова хвороба», варто звернутись до МКХ-X і поставити всі крапки над «і» [5]. Консенсус з приводу застосування термінів для опису подій поствакцинального періоду ми уже навели раніше.

Зв'язок тяжких неврологічних порушень з вакцинами за багатьма аспектами є дискусійним, навіть при збігу в часі цих уражень зі щепленнями, довести це важко, оскільки така ж клінічна картина може розвиватись і за відсутності вакцинації. Зв'язок тяжких неврологічних порушень (м'язова гіпотонія в поєднанні із загальмованістю чи втратою свідомості, судомою з гарячкою чи без неї, енцефалопатія, різноманітні неврологічні порушення, розумова відсталість і ДЦП) з кашлюковим компонентом вакцини залишається спірним, хоча ці проблемні стани збігаються у часі з введенням вакцини. Точнісінько така ж картина може розвинутиись і за відсутності щеплення.

«... дослідження з використанням сучасних статистичних і експериментальних методів не підтвердили причинно-наслідкового зв'язку між вакцинацією проти кашлюку і деякими реакціями, що їх приписують (включаючи симптом порушення уваги, гіперактивність, зниження здатності до навчання, аутизм, симптом раптової дитячої смерті). Очевидно, в певних випадках вакцинація є провокуючим фактором для більш раннього прояву цих реакцій (наприклад, судомою) у дітей, у яких вони однаково виникли б» [8]. Тому Національна консультативна Рада США по вакцинах зробила висновок, що даних для визначення чи є віддалені неврологічні порушення прямим наслідком гострих неврологічних розладів, пов'язаних з введенням АКДП, наразі недостатньо. Академія педіатрії і Консультативна Рада з імунізації служби громадської охорони здоров'я США згодні з цим висновком. Поширення застосування сьогодні безклітинного кашлюкового компоненту взагалі має зняти це питання [7, 9].

Побічні ефекти поліомієлітної вакцини розділяються на два варіанти: вакциноасоційований поліомієліт (ВАП) при використанні оральної поліомієлітної вакцини (ОПВ) та рідкісні алергічні реакції на компоненти інактивованої ПОЛІО-вакцини Солка та її сучасного варіанту з підвищеною імуногенністю (пов'язані з вмістом неоміцину, стрептоміцину, поліміксину В) [10]. За даними статистики, на території Російської Федерації щороку реєстрували не більше 10 випадків ВАП (з 1998 по 2004 рр. 86 випадків, або 1 випадок на 113000 первинних доз, здебільшого у дітей з імунодефіцитними станами) [11, 12]. У 80-ті роки минулого століття в США 1 випадок гострого в'язлого паралічу припадав на 2,5 млн доз ОПВ, в Латинській Америці – на 2,2 млн, в Білорусії – на 6 млн [13]. Зв'язок імунізації ПОЛІО-вакцинами із синдромом Гійєна-Барре не підтверджено [10]. За даними G. Tesovic, з 1988 по 1992 рр. у Хорватії після застосування тривакцини зареєстровано 90 випадків серозного менінгіту на 100 тис. щеплених [14]. В.Ф. Учайкін вказує на значно менший відсоток діагностики серозних менінгітів, пов'язаних в часі зі щепленнями проти паротитної інфекції, – 1 на 100-200 тис. вакцинованих [11]. Зв'язок вакцинації проти паротитної інфекції з виникненням серозного менінгіту багатьма дослідниками вважається спірним: «дискусія з приводу поствакцинального менінгіту не буде мати під собою достатнього підґрунтя до того часу, доки кожен такий випадок не буде підтверджено за

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

допомогою молекулярно-біологічного аналізу» [15]. Такої ж думки дотримується і Американський комітет з безпеки вакцин, зазначаючи, що «в повідомлених випадках серозних менінгітів у щеплених вакциною зі штаму Jeryl Lynn це неможливо» [16, 17]. Зв'язок імунізації проти гепатиту В із синдромом Гійєна-Барре, розсіяним склерозом та іншими демієлінізуючими захворюваннями не підтверджено [18, 19]. Проте існують повідомлення про посилення гіперчутливості сповільненого типу до антигенів мозку (зокрема до мієліну 5-100) у частини дітей, щеплених коровою вакциною, і тому цей факт потрібно враховувати при вирішенні питання вакцинації дітей з обтяженим анамнезом через можливу участь реакції сповільненого типу до мієліну в патогенезі демієлінізуючих захворювань [20].

Очевидним висновком з огляду наведених повідомлень є те, що для підтвердження чи виключення зв'язку змін у нервовій системі із введенням імунобіологічного препарату має бути використане молекулярно-біологічне дослідження, в усіх інших випадках це буде лише збіг у часі дебюту захворювання та вакцинації. Незаперечним є також і той факт, що такі несприятливі події після щеплення трапляються вкрай рідко. На цьому акцентують увагу і автори статті, демонструючи результати аналізу реєстрації несприятливих подій в поствакцинальному періоді в своїй області.

Нам дуже приємно, що окремі наші думки, опубліковані протягом 2008-2010 рр. в ряді провідних українських журналів, знайшли підтримку у колег із Донецька [5]. Безумовно, нині можливість незвичних реакцій практично на будь-яку вакцину загальновізнана. На превеликий жаль, повністю виключити ймовірність їх виникнення практично неможливо. Тому незвичні реакції в поствакцинальному періоді змушують лікарів у кожному конкретному випадку шукати відповідь на низку запитань:

1. Чи це реакція з функціональними (швидкоминучими) порушеннями діяльності органів, чи ускладнення з морфо-функціональними змінами?
2. Чи це ускладнення, чи нашарування гострого інфекційного захворювання?
3. З чим саме пов'язані патологічні зміни стану пацієнта: особливостями його організму, специфікою вакцинального препарату, технікою щеплення, умовами зберігання і транспортування (дотримання «холодового» ланцюга) імунобіологічних засобів тощо?

4. Чи слід фіксувати цей випадок незвичної реакції та які наслідки матиме його оприлюднення для персоналу, який проводив вакцинацію?

На жаль, й дотепер відсутні об'єктивні науково-обґрунтовані (протокольні) передбачувані ознаки ризику ймовірного виникнення незвичних реакцій та єдині критерії оцінки поствакцинального періоду. Не виникає сумнівів у потребі формування чітких критеріїв визначення кожного з можливих незвичних поствакцинальних станів з позиції доказової медицини для запобігання можливим конфліктним ситуаціям при проведенні масових щеплень [2].

З огляду на те, що питання оцінки поствакцинальних подій є перманентно актуальним у практиці лікарів усіх спеціальностей, пропонується винесення його на обговорення лікарської громадськості для вироблення однотайного ставлення до цієї проблеми. Ставлення, яке ґрунтується на засадах доказовості та відповідає підходам, визнаним у цивілізованому світі. Враховуючи морально-етичні аспекти проблеми реагування дитячого організму на вакцинацію, формування однотайного ставлення є надзвичайно актуальним. В Україні проблеми широкого спектру станів, що спостерігаються у дітей в поствакцинальному періоді, так чи інакше пов'язані зі застосуванням вакцин, є особливо чутливими через далеко не завжди обґрунтоване і професійне висвітлення в засобах масової інформації, тому усі наукові дискусії перенесімо на шпальти наших професійних видань.

Література

1. Железняков Г.Ф. Иммуномодулирующее действие вакцин: новые аспекты известной проблемы / Г.Ф. Железняков // Иммунология. – 2000. – №4. – С. 20-23.
2. Проблемні питання оцінки несприятливих подій у поствакцинальному періоді (огляд літератури) / [Л.А. Волянська, Л.М. Дмитраш, Л.В. Бугель та ін.] // Современная педиатрия. – 2010. – №1 (29). – С. 196-200.
3. Проблемні аспекти оцінки реакцій дитячого організму на профілактичні щеплення / [Л.А. Волянська, Л.Б. Романюк, Л.М. Дмитраш та ін.] // Ліки України. – 2008. – № 2 (118) додаток [березень]. – С. 39-43.
4. До питання правильності оцінки реакцій дитячого організму в поствакцинальному періоді / [Л.А. Волянська, Л.Б. Романюк, Л.М. Дмитраш та ін.] // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 40-42.
5. Бобровицька А.І. Вакцинація – реакції та ускладнення / А.І. Бобровицька, Т.А. Біломеря // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2. – С. 85-89.
6. Петров В.Ю. Вакцининдуцированная острая тромбоцитопеническая пурпура у детей / В.Ю. Петров, Т.Г. Плахута, Г.И. Сосков // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 8-12.

7. American Academy of Pediatrics: 2000 Red Book: Report of Committee on Infections Diseases, 25th ed./ Ed. by L.K.Pickering. – Elk Grove Village, 2000.
8. Иммунопрофилактика / [В.К. Таточенко, Н.А. Озерецкий, А.М. Федоров и др.]. – М., 2005. – 190 с.
9. Сухин М.В. Коклюш. Требуется новая стратегия диагностики и вакцинопрофилактики / М.В. Сухин // Эпидемиол. Вакцинопрофилактика. – 2005. – № 6 (25). – С. 17-21.
10. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control: Revised recommendation for routine poliomyelitis vaccination // MMWR. – 1999. – Vol. 48. – P. 590.
11. Учайкин В.Ф. Национальный календарь профилактических прививок: достоинства и недостатки / В.Ф. Учайкин // Детские инфекции. – 2004. – № 2 (7). – С. 4-8.
12. Вундцеттель Н.Н. Поствакцинальные осложнения при массовой вакцинации против полиомиелита, коклюша и столбняка: Автореф. дисс. ... к.м.н. / Н.Н. Вундцеттель. – М., 2006. – 19 с.
13. Розповсюдження в'ялих паралічів у період ерадикації поліомієліту / В.І. Задорожна, В.Ш. Бондаренко, П.В. Моїсєєва та ін. // Сучасні інфекції. – 2002. – № 3. – С. 65-71.
14. Tesovic G., Begovac J., Bacc A. et al. // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 1541.
15. Сравнительная оценка нейровирулентности отечественной и зарубежных живых паротитных вакцин / [О.А. Максимова, В.Ф. Попов, Т.А. Бектимиров и др.] // Вопр. вирусол. – 2001. – № 5. – С. 31-35.
16. Colville N.A. Mumps meningitis and measles, mumps and rubella vaccine / N.A. Colville, S. Pugh // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 786.
17. Suglura A. Aseptic meningitis as a completion of mumps vaccinations / A. Suglura, A. Yamada // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1991. – Vol. 10, N 3. – P. 209-213.
18. Hepatitis B and central nervous system demyelinating diseases / [N.A. Halsey, P. Duclos, P. van Damme et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1999. – Vol. 18. – P. 23-24.
19. American Academy of Pediatric, Committee on Infections Diseases. The relationship between pertussis vaccine and central nervous system sequelae // Continuing assessment, Pediatrics. – 1996. – Vol. 97. – P. 279-281.
20. Иммунопрофилактика целевых инфекций у детей: Об. метод. рекомендаций и пособий для врачей / [С.М. Харит, Т.В. Черняева, Е.А. Лакоткина и др.]. – СПб., 1998. – С. 17-18.

VACCINATION – REACTIONS AND COMPLICATIONS. INVITATION FOR DISCUSSION

L.A. Volyanska, L.M. Dmytrash

SUMMARY. A review of publications on the analysis of causality of adverse events in post-vaccination period. Invited to the scientific discussion on this issue.

Key words: vaccination, reactions, complications.

Отримано 29.11.2011 р.

Шановні колеги!

10-11 жовтня 2012 р. у м. Судак (АР Крим) відбудеться всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю і Пленум Асоціації інфекціоністів України на тему: «Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД».

Матеріали конференції публікуватимуться в одноіменному збірнику. Редакційні вимоги будуть надіслані в травні на адресу обласних і АР Крим науково-медичних товариств інфекціоністів.

Оргкомітет

Контактні телефони в Тернополі:

чл.-кор НАМНУ, проф. **Михайло Антонович Андрейчин** – (0352) **52-47-25**,
доц. **Олег Любомирович Івахів** – (0352) **25-19-66** служб., моб. **050-377-59-85**.
Факс: (0352) **52-72-69**. E-mail: olivakhiv@ukr.net або infecdis@ukr.net

О.В. Панасюк

**ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАХИЩЕНІ У 2011 р.
ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ 14.01.13 – ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ І
14.02.02 – ЕПІДЕМІОЛОГІЯ**

ДОКТОРСЬКА ДИСЕРТАЦІЯ

Мойсеева Г.В.

Концепція елімінації кору в умовах України

Науковий консультант: Задорожна В.І., д.мед.н., професор, заступник директора департаменту медичних імунобіологічних препаратів та імунопрофілактики Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

За спеціальністю 14.02.02 – епідеміологія.

Дисертація присвячена вивченню особливостей епідемічного процесу кору в динаміці, впливу на його інтенсивність вакцинопрофілактики та розробці концепції його елімінації в Україні.

Визначено характеристику епідемічного процесу кору в довакцинальний та вакцинальний періоди. Показано зв'язок між заходами по імунопрофілактиці та захворюваністю на кір населення різних вікових груп, стан та динаміку популяційного імунітету населення України.

Визначено роль серологічного моніторингу захворюваності на кір у системі епідеміологічного нагляду за кором та запропоновано алгоритм спостереження при підозрі та підтвердженні кору у вагітних.

Проаналізовано дані післямаркетингового спостереження протикорових вакцин і визначено показники їх якості – безпечність, імунологічну та епідеміологічну ефективність. Описані біоетичні проблеми вакцинопрофілактики та недоліки організації додаткової масової імунізації населення України віком 15-29 років (2008 р.).

Надано розрахунки економічного обґрунтування вакцинації проти кору. Розроблено алгоритм реалізації стратегії елімінації кору та концептуальну схему епідеміологічного нагляду за кором з урахуванням інтенсивності епідемічного процесу.

КАНДИДАТСЬКА ДИСЕРТАЦІЯ

Шевченко О.П.

**Клініко-діагностичне значення активності
протеолітичних процесів при вірусних гепатитах
та їх наслідках**

Науковий керівник: Суремченко М.С., к.мед.н., доцент кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровської медичної академії МОЗ України

За спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

У дисертації викладені результати клініко-біохімічних, імунохімічних досліджень 171 хворого на гострі та хронічні вірусні гепатити, цироз печінки. Визначена залежність активності матриксних металопротеїназ (ММП), вмісту гіалуронової кислоти від етіології, варіанту перебігу та ступеня тяжкості вірусного гепатиту. Активність ММП-2, про-ММП-9 та ММП-9 залежить від етіологічного чинника ($p < 0,05-0,001$ порівняно зі здоровими людьми) і періоду хвороби ($p < 0,05-0,001$ у динаміці). Рівень гіалуронової кислоти при ГВГ, ХВГ та ЦП у сироватці крові достовірно підвищується ($p < 0,001$). При ЦП з'являються низькомолекулярні фрагменти фібронектину (ФН), що свідчить про активність процесів протеолізу сполучної тканини, підвищення деградації ФН ($p < 0,001$ порівняно зі здоровими). Виділені вагомі діагностичні критерії для прогнозу перебігу хронічного вірусного гепатиту та цирозу печінки вірусного ґенезу, серед яких вміст ФН, гіалуронової кислоти та активність проферменту матриксної металопротеїнази-9. На експериментальній моделі ХВГ показано, що глутаргін, окрім гепатопротекторних, дезінтоксикаційних, антигіпоксантних властивостей, прискорює репаративні процеси у печінці.

Ушеніна Л.О.

**Клініко-патогенетичні особливості хронічного
гепатиту С у хворих з метаболічними факторами
ризик**

Науковий керівник: Рябоконь О.В., д.мед.н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

За спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

У дисертаційній роботі представлені результати дослідження клініко-патогенетичних ланок хронічного гепатиту С, який перебігає на тлі наявності метаболічних факторів ризику. На основі комплексного вивчення клініко-біохімічних та імуно-ендокринологічних показників, визначення морфологічних змін у печінці цих хворих, зокрема при інфікуванні різними генотипами HCV, наведено теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у поглиб-

ленні уявлення про клініко-патогенетичні особливості хронічного гепатиту С, асоційованого з метаболічними факторами ризику, що дало змогу покращити оцінку перебігу захворювання та оптимізувати діагностику виразності фіброзу та стеатозу печінки шляхом визначення вмісту TNF- α , інсуліну в сироватці крові та розрахунку HOMA-IR.

Меленко С.Р.

Ендотеліальна дисфункція і кріопатії у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД

Науковий керівник: Москалюк В.Д., д.мед.н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

За спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

На підставі обстеження 127 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД встановлено, що практично у кожного третього такого пацієнта активуються хронічні вірусні коінфекції.

Показано, що ВІЛ-інфекція/СНІД супроводжується дисфункцією ендотелію, специфічними маркерами якої є тромбомодулін, Е-селектин і фактор Віллебранда. Зазначена дисфункція поглиблюється в міру прогресування імунodefіциту.

Встановлено, що при I-III клінічних стадіях ВІЛ-інфекції майже у половини пацієнтів виявляються кріоглобуліни, більша частина з яких є моно- і поліклоновими (2-й тип). Однак з розвитком синдрому виснаження на фоні ВІЛ-інфекції (IV клінічна стадія) кріоглобулінемічна кріопатія діагностується значно рідше.

Між показниками маркерів ендотеліальної дисфункції та частотою виявлення кріоглобулінемії встановлено пряму кореляцію середньої сили.

Включення до антиретровірусної терапії першого ряду антиагреганту дипіридамолу максимально оптимізує стан ендотелію та сприяє зменшенню проявів кріоглобулінемії.

Подорожна А.С.

Характеристика післявакцинального імунітету до дифтерії у дітей під впливом гепатиту А

Науковий керівник: Карабан О.М., д.мед.н., професор, завідувач кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

За спеціальністю 14.02.02. – епідеміологія.

Дисертацію присвячено удосконаленню тактики специфічної профілактики дифтерії у дітей віком від 1 до 14 років, які перехворіли на гепатит А, на підставі вивчення стану штучного протидифтерійного імунітету та імунологічних показників. На основі інтегративного підходу до моніторингу функціонального стану імунної

системи дітей, які перехворіли гепатитом А, вперше з'ясовано інтермітуючий характер напруженості протидифтерійного імунітету та його взаємозв'язок з перебігом гепатиту А через клітинну та гуморальну ланки системи неспецифічного імунного захисту дітей.

Виявлено закономірність неповного відновлення рівня активного штучного антитоксичного протидифтерійного імунітету у дітей, які перехворіли на гепатит А.

Дослідженням встановлено, що епідемічний процес дифтерії в Харківському регіоні за 1998-2008 рр. мав тенденцію до зниження рівня захворюваності з 1,40 до 0,13 ‰; при цьому відмічалася відносно стабільна у загальній структурі хворих на дифтерію питома вага осіб до 14 р. (11,8 $\pm$ 0,3 %). Виявлено, що у 35,3 % дітей, захворілих на дифтерію, специфічна імунопрофілактика проведена відповідно до календаря щеплень, у 35,3 % – з порушенням термінів вакцинації, тоді як 29,4 % хворих дітей не мали щеплень, що визначало тяжкість клінічного перебігу дифтерії. У структурі захворюваності на вірусні гепатити у Харківському регіоні частка гепатиту А протягом 1998-2008 рр. дорівнювала (72,2 $\pm$ 0,5) %; захворюваність дитячого населення на гепатит А складала 54,5 ‰.

Доведено залежність між рівнем активного штучного антитоксичного протидифтерійного імунітету та показниками функціонального стану імунної системи, що свідчить про патогенетичні взаємозв'язки між перебігом гепатиту А та рівнем протидифтерійної захищеності, які реалізуються через клітинну та гуморальну ланки, проявляються розладами імунної системи і призводять до транзиторного або стабільного зниження рівня протидифтерійного захисту, та обґрунтована необхідність застосування удосконаленої тактики проведення специфічної профілактики дифтерії у хворих та перехворілих на гепатит А шляхом використання очікуваних індивідуальних показників протидифтерійної захищеності, що дозволяє враховувати вік хворих дітей та динамічні зміни у системі неспецифічного імунного захисту впродовж перебігу гепатиту А.

Задорожний А.М.

Хронічний набутий токсоплазмоз з проявами ураження гіпоталамічної ділянки (клініка, діагностика, лікування)

Науковий керівник: Герасун Б.А., д.мед.н., професор кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

За спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у поглибленні уявлень про клінічні та лабораторні особ-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ливості хронічного набутого токсоплазмозу з переважанням проявів ураження гіпоталамічної ділянки, з метою вдосконалення діагностики й призначення адекватної терапії. Вперше у культурі лейкоцитів периферичної крові хворого з використанням антигену на твердій фазі вивчено особливості сенсibiliзації лімфоцитів до антигену токсоплазм. Встановлено, що в культурі лейкоцитів периферичної крові хворих на хронічний токсоплазмоз антиген збудника виступає як індуктор синтезу γ -ІНФ та ФНП- α . Вміст цих цитокінів у супернатанті трансформованих клітин характеризує рівень специфічної реактивності імунітетів і тому може використовуватись як новий показник сенсibiliзації до антигенів токсоплазм. Встановлено, що у частини хворих з ураженням гіпоталамічної ділянки та низьким вмістом anti-toxo IgG у сироватці крові ураження ЦНС пов'язано з розвитком кріоглобулінемії.

Встановлено, що безмедикаментозний метод лікування кріоглобулінемії шляхом внутрішньокірної імунізації автолейкоцитами придатний для лікування ураження гіпоталамічної ділянки у хворих з кріоглобулінемією, що зумовлена токсоплазмозом.

Виконана робота дає змогу підвищити ефективність специфічної діагностики та лікування хронічного набутого токсоплазмозу.

Іпатова Д. П.

Особливості ферокінетики у хворих на хронічний гепатит С в динаміці противірусної терапії

Науковий керівник: Мороз Л. В., д. мед. н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету МОЗ України

За спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Дисертація присвячена визначенню особливостей метаболізму заліза, змін рівнів ендogenous еритропоетину та розчинних рецепторів трансферину у хворих на ХГС під впливом комбінованої противірусної терапії.

Встановлено, що у хворих на ХГС вміст заліза в сироватці крові зростає в 1,2 разу порівняно зі здоровими, а рівень феритину перевищував аналогічний показник в 5,3 та 3,8 разу у чоловіків та жінок відповідно.

Виявлено, що під впливом комбінованої ПВТ на 12-му тижні рівень сироваткового заліза у хворих на ХГС

знижувався та практично не відрізнявся від такого у здорових людей, в той же час рівень сироваткового феритину зростає в 1,9 разу порівняно з початковим, незалежно від відповіді на терапію.

Показано, що на 12-му тижні ПВТ спостерігалось зростання рівня розчинних рецепторів трансферину в 1,4 разу у хворих респондерів та в 1,3 разу у нон-респондерів.

Кірієнко В. Т.

Якість життя хворих на хронічний гепатит С та її роль в оцінці ефективності противірусної терапії

Науковий керівник: Зайцев І. А., д. мед. н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України.

За спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Методом анкетування отримані популяційні показники рівня якості життя здорового населення Донецької області. Встановлено, що показники якості життя хворих з компенсованим гепатитом, як і у здорових осіб, залежать від статі й віку і мало – від гістологічної активності, стадії захворювання й підвищення активності сироваткових трансаминаз. Усвідомлення пацієнтом факту наявності в нього потенційно смертельного захворювання знижує рівень якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (ЯЖПЗ), порівняно з пацієнтами, які не знають про наявність у них гепатиту. Противірусна терапія нормалізує показники ЯЖПЗ у більшості хворих на хронічний гепатит С, у тому числі – приблизно в половині пацієнтів без стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) на лікування. Найбільш ефективною схемою терапії ХГС у хворих, інфікованих 2/3-м генотипом вірусу, варто визнати комбінацію пегільованого інтерферону і рибавірину: СВВ на лікування розвивається в 92 % хворих. Проте, комбінація лінійного інтерферону й рибавірину, незначно поступаючи в ефективності (частота СВВ складає 72 %), менш затратна (на 40 173 грн), що робить цей тип лікування економічно найбільш вигідним.

Отримано 31.01.2012 р.

СЛАВНИЙ ЮВІЛЕЙ ПРОФЕСОРА АЗИ МИХАЙЛІВНИ МИХАЙЛОВОЇ



Одеса відома не тільки життєстверджуючими традиціями мешканців, прекрасною архітектурою та теплим морем, але і тим, що подарувала світу плеяду відомих діячів культури і мистецтва, вчених і лікарів. Саме таким великим майстром своєї справи є Аза Михайлівна Михайлова.

Професор А.М. Михайлова – одна з найшановніших жінок-професорів Одеського медичного університету, яскравий лектор і чудовий педагог.

1955 р. вона закінчила з відзнакою лікувальний факультет Одеського медичного інституту ім. М.І. Пирогова і того ж року була зарахована в аспірантуру при кафедрі дитячих інфекційних хвороб. Роки аспірантури минули швидко. Цьому сприяло напружене навчання, робота в інфекційній лікарні біля ліжка хворих на дифтерію, скарлатину, поліомієліт, кір, черевний тиф, правець та інші інфекційні хвороби. За 3 роки вона набула глибоких теоретичних знань і практичних навичок, переконалася у своєму покликанні бути корисною для хворих дітей.

Справжнє становлення лікаря-професіонала відбувалося під впливом талановитого вченого й лікаря, професора Леоніда Костянтиновича Коровицького та доцента Наталії Григорівни Гуркуш-Стьопіної. До кінця аспірантури А.М. Михайлова захистила кандидатську дисертацію на тему «Біоелектрична активність головного мозку при туберкульозному менінгіті». Для 50-х років тема була надзвичайно актуальною, адже в одній тільки Одесі було 3 відділення (на 50 ліжок кожне) для

хворих на цю хворобу. Метод електроенцефалографії (ЕЕГ) дозволяв об'єктивно оцінити тяжкість перебігу хвороби та ефективність терапії, провести диференційний діагноз із менінгітами іншої етіології та з пухлинами головного мозку, розташованими субтенторіально. Керівниками кандидатської дисертації були видатний нейрофізіолог зі світовим ім'ям, академік Пилип Миколайович Серков та завідувач кафедри дитячих інфекцій Н.Г. Гуркуш-Стьопіна. У подальшому асистент кафедри дитячих інфекцій А.М. Михайлова використовувала метод ЕЕГ для оцінки функціонального стану різних відділів головного мозку при грипі, вірусних гепатитах, поліомієліті, кору, скарлатині, ревматизмі та інших захворюваннях, для оцінки зрілості структур головного мозку в новонароджених. Матеріали досліджень були опубліковані в багатьох журналах, збірниках, у доповідях на з'їздах педіатрів, інфекціоністів, всесоюзних конференціях з електрофізіології, організатором яких був видатний вчений, академік зі світовим ім'ям Петро Кузьмич Анохін.

А.М. Михайлова брала активну участь у локалізації та ліквідації епідемій поліомієліту 1955-1956 рр. Разом зі співавторами нею опубліковані праці, присвячені спостереженням за хворими під час епідемій.

З середини 60-х років почалася епідемія гепатитів, і А.М. Михайлова приступила до роботи над докторською дисертацією, присвяченою вивченню клініки та патогенезу цієї недуги.

1967 р. А.М. Михайлову обирають доцентом кафедри інфекційних хвороб. Тут вона працює над докторською дисертацією під керівництвом Л.К. Коровицького. 1969 р. доцента А.М. Михайлову обирають за конкурсом на завідування кафедри інфекційних хвороб Чернівецького медичного інституту. 1970 р. вона успішно захищає докторську дисертацію, а 1971 р. їй присвоюється звання професора.

В Чернівецькому медичному інституті А.М. Михайлова пропрацювала 10 років. Цей період був для неї надзвичайно плідним. Одночасно із завідуванням кафедрою професор А.М. Михайлова виконувала обов'язки обласного інфекціоніста, двічі була обрана депутатом районної Ради, а також членом виконкому районної Ради, головою обласного товариства інфекціоністів, членом Правління Всесоюзного товариства інфекціоністів і членом спеціалізованої вченої ради при Київсь-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

кому НДІ епідеміології та інфекційних хвороб. Лекції й доповіді А.М. Михайлової були присвячені актуальним питанням інфекційної патології і завжди отримували позитивні відгуки.

Професор А.М. Михайлова надавала ургентну допомогу та виїжджала у найвіддаленіші райони Чернівецької області для надання невідкладної допомоги хворим на менінгіти, менінгококцемію, гепатити та інші захворювання.

1979 р. професора А.М. Михайлову обирають за курсом завідувачкою кафедри дитячих інфекцій Одеського медичного інституту. Тут вона працює й досі, продовжуючи активну наукову, педагогічну та лікувальну діяльність. Під її керівництвом співробітники кафедри успішно захищають дисертації. Її обирають депутатом Одеської міської Ради, членом спеціалізованої ради з морської медицини. 1996 р. професору А.М. Михайловій присвоєно звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

1998 р., вперше в Україні, професором А.М. Михайловою у співавторстві з професором С.А. Крамаревим був виданий державною мовою підручник «Дитячі інфекційні хвороби». 2000 р. Біографічним товариством Кембріджського університету (Великобританія) професора А.М. Михайлову за її науковий внесок у медицину було обрано «Жінкою 2000 року» та нагороджено грамотою й іменною срібною медаллю. Того ж року А.М. Михайлову було обрано членом Ради Американського Біографічного інституту. З нагоди 100-річчя Одеського медичного університету їй було нагороджено медаллю «За сумлінну працю» та медаллю «Ветеран праці».

А.М. Михайлова є автором понад 370 наукових робіт, 5 монографій та підручника з дитячих інфекційних хвороб, виданого англійською мовою. Нею також написаний розділ «Порушення кардіогемодинаміки при інфекційних захворюваннях» у багатотомному виданні «Ме-

дицина дитинства» та розділ «Стан серцево-судинної системи при інфекційних захворюваннях» у виданні «Кардіологія дитячого віку». Їй належать патенти на винаходи: «Діагностика субклінічних форм дифтерії», «Спосіб діагностики нейротоксикозу в дітей», «Спосіб вимірювання артеріального тиску в дітей грудного віку», «Спосіб діагностики ступеня тяжкості інфекційного процесу в часто хворіючих дітей», «Спосіб диференційної діагностики грипу, стенозуючого ларинготрахеїту, ангіни, гострого ринофарингіту в часто хворіючих дітей».

З 2000 р. А.М. Михайлова – професор кафедри дитячих інфекцій Одеського медичного університету. Вона продовжує активну творчу діяльність, консультує складних хворих, читає лекції для студентів та інтернів, працює з дисертантами, публікує статті в багатьох наукових журналах і збірках, бере участь у з'їздах, конференціях, міжнародних конгресах.

Аза Михайлівна Михайлова – високоосвічена і висококультурна людина. Вона любить музику, літературу, живопис, подорожі. Спілкування з цією чудовою людиною спонукає до самовдосконалення.

Не кожній людині вдається залишити після себе помітний слід, але зроблене професором А.М. Михайловою для вітчизняної науки, охорони здоров'я, удосконалення вищої медичної освіти викликає глибоку повагу і шанування колег та учнів.

З приводу Вашого ювілею, дорога Азо Михайлівно, щиро бажаємо Вам міцного здоров'я на довгі роки, щастя, радощів, цікавих подорожей і подальших творчих успіхів!

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
колектив кафедри інфекційних хвороб
Одеського державного медичного університету,
друзі, колеги.*

Отримано 2.02.2012 р.

© Колектив авторів, 2012
УДК 61(092)

СЛАВНИЙ ЮВІЛЕЙ ДІЙСНОГО ЧЛЕНА НАМН УКРАЇНИ, ПРОФЕСОРА ЖАННИ ІВАНІВНИ ВОЗІАНОВОЇ



Жанна Іванівна Возіанова народилася в м. Душанбе в сім'ї офіцера-прикордонника. Сім'я багато разів переїздила з місця на місце, тому Жанна Іванівна в кожній школі навчалася не більше 1 року. Закінчила школу у м. Мукачєво Закарпатської області й вступила у Київський медичний інститут на санітарно-гігієнічний факультет. Вчилася на «відмінно», активно займалася спортом, мріяла бути хірургом. Проте після закінчення інституту була направлена лікарем-інфекціоністом у м. Біла Церква Київської області. Робота в місцевій інфекційній лікарні і визначила всю її подальшу долю. Згодом – робота у військово-морському госпіталі Північного флоту, де проходив службу чоловік, повернення до Києва і знову робота у військовому госпіталі.

Після цього – аспірантура на кафедрі інфекційних хвороб Київського медичного інституту, достроковий захист кандидатської дисертації на тему «Носійство кишкових найпростіших і роль *E. histolytica* у виникненні хронічних захворювань кишечника» у 1971 р. під керівництвом О.С. Сокол. Далі – науково-педагогічна та лікувальна робота на кафедрі, де пройдений шлях від аспіранта до завідувача кафедри. У 1988 р. успішно захистила докторську дисертацію «Ураження підшлункової залози при вірусних гепатитах А і В (клініка, діагностика, лікування)». Цього ж року стала дипломованим доктором медичних наук. З травня 1989 р. Ж.І. Возіанова – завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, а з 1990 р. обрана професором. Через 10 років отримала звання

Заслуженого діяча науки і техніки України, а згодом – ще й Заслуженого лікаря України. У 2000 р. Ж.І. Возіанову обрано член-кореспондентом АМН України, а в 2002 р. – дійсним членом АМН (нині НАМН) України за фахом «інфекційні хвороби».

Впродовж 16 років Жанна Іванівна Возіанова очолювала кафедру інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, і в цей час завдяки її наполегливості й організаторському таланту зросла значущість проблеми інфекційних хвороб у навчальному процесі медичних вишів України. Кафедра перейшла до складу 1-го медичного факультету, засвідчивши цим, що це самостійна клінічна кафедра. Вивчення інфекційних хвороб було значно розширене на всіх факультетах, на вищий рівень піднялося викладання предмету, розроблено нові методи навчання і контролю знань. Інфекційні хвороби як дисципліна стали повноцінною частиною державного іспиту з внутрішніх, інфекційних і професійних хвороб.

Основні напрями наукової діяльності Ж.І. Возіанової – це патогенез, клініка, діагностика вірусних гепатитів різної етіології, дифтерія в умовах епідемічного підйому захворюваності (з 1991 р. клініка, очолювана Жанною Іванівною, стала лікувально-методичним центром України з дифтерії), ураження центральної нервової системи при інфекційних хворобах, диференційна діагностика і невідкладні стани в клініці інфекційних хвороб, організація допомоги таким хворим. Не залишилися без уваги епідемії кору, епідемічного паротиту, гострих респіраторних інфекцій, а також захворювань на TORCH, менингококову інфекцію, малярію. Окремим напрямком наукової роботи було вдосконалення методів діагностики та лікування інфекційних хвороб, дослідження наслідків інфекційних хвороб, зв'язку їх з хронічною патологією різних органів і систем. Велика увага приділялася вдосконаленню допомоги інфекційним хворим на різних етапах (реорганізація КІЗів, робота в стаціонарі та ін.), підготовці навчальних планів і програм для медичних вузів. Немало зусиль Ж.І. Возіанова спрямувала на створення потужної лабораторно-діагностичної бази клініки інфекційних хвороб.

Педагогічна робота кафедри під керівництвом Жанни Іванівни не обмежувалася тільки навчанням студентів. Велика увага завжди приділялася підготовці лікарів-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

інфекціоністів в інтернатурі, деякі продовжують працювати в клініці і на кафедрі. Жанна Іванівна завжди піклувалася і керувала процесом підготовки медичних й педагогічних кадрів, використовувала будь-яку можливість поділитися своїми досягненнями з колегами. Ж.І. Возіанова – автор і співавтор понад 300 наукових робіт, у тому числі фундаментального тритомного підручника «Інфекційні і паразитарні хвороби», який вийшов українською та російською мовами. За цю працю проф. Ж.І. Возіанова була удостоєна високого звання лауреата Державної премії в галузі науки і техніки (2006 р.).

Акад. Ж.І. Возіанова – активний учасник багатьох наукових конференцій і пленумів Асоціації інфекціоністів України, її блискучі виступи відзначаються глибиною та оригінальністю наукової думки, спонукають до творчого пошуку. Жанна Іванівна щедро ділиться з колегами своїми знаннями, багатим клінічним досвідом. Її численні пропозиції спрямовані на поліпшення допомоги інфекційним хворим і підвищення кваліфікації лікарів.

Жанна Іванівна немало часу присвятила науковій діяльності, в неї багато послідовників та учнів. Вона підготувала 6 докторів і 16 кандидатів медичних наук.

Діяльність Жанни Іванівни Возіанової високо оцінена державою: у 1988 р. її нагороджено медаллю «Вете-

ран праці», а у 2001 р. – медаллю ім. академіка М.Д. Стражеска «За заслуги в охороні здоров'я».

Під керівництвом Жанни Іванівни був сформований колектив, який береже традиції, закладені ще професорами А.М. Зюковим, Б.Я. Падалкою, А.С. Сокол. Сьогодні вона продовжує передавати свій величезний досвід численним учням, готує наукові кадри. Донедавна незмінно керувала науково-практичним журналом «Сучасні інфекції», а нині бере участь у становленні журналу «Клінічна інфектологія і паразитологія». Її ім'я часто згадується у засобах масової інформації, де вона висловлює неординарні думки із злободенних питань медицини.

Завдяки високому професійному рівню, а також життєрадісному характеру та оптимізму Жанну Іванівну шанують і люблять численні співробітники і друзі.

Щиро вітаємо шановну Жанну Іванівну зі славним ювілеєм і зичимо їй міцного здоров'я, довгих років життя, творчої наснаги й подальших успіхів у почесній праці науковця, педагога й лікаря.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
колектив кафедри інфекційних хвороб Національного
медичного університету ім. О.О. Богомольця,
редакції журналів «Клінічна інфектологія і
паразитологія» та «Інфекційні хвороби».*

Отримано 1.02.2012 р.

© Колектив авторів, 2012
УДК 61(092)

ДО ЮВІЛЕЮ ЗНАНОГО ІНФЕКЦІОНІСТА, ПРОФЕСОРА АНТОНІНИ ОЛЕКСІЇВНИ РУДЕНКО



Недавно відзначено ювілей відомого українського вченого, Заслуженого лікаря України, доктора медичних наук, професора Антоніни Олексіївни Руденко, що присвятила своє життя боротьбі з інфекційними хворобами людини.

А.О. Руденко народилась у м. Дніпропетровську. В 15 років поступила в медичне училище і після закінчення працювала медсестрою за призначенням. Закохана в професію лікаря, в 1957 р. поступила в Київський медичний інститут ім. О.О. Богомольця на лікувальний факультет і в 1963 р. отримала диплом лікаря.

Самостійну працю А.О. Руденко розпочала в селі Веселинівка, очоливши дільничну лікарню. Потім була робота в м. Києві. І вже тоді молодого спеціаліста зацікавили інфекційні хвороби своїм мінливим перебігом, наслідками та швидким поширенням серед населення.

В 1969 р. розпочалась плідна діяльність Антоніни Олексіївни в Київському науково-дослідному інституті інфекційних хвороб (нині ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України») – від молодшого наукового співробітника до завідувача відділення грипу, в подальшому відділу нейроінфекцій. Здобутий досвід практикуючого лікаря, важливі теоретичні знання та виконані нею наукові дослідження в галузі інфекційних захворювань, спричинених вірусами, реалізувались у кандидатській (1979 р.) та докторській (1989 р.) дисертаціях.

Проблема патогенетичних механізмів розвитку легеневих ускладнень при грипі та інших гострих респіра-

торних інфекціях, уражень нервової системи вірусної, в т.ч. герпетичної, вірусно-бактерійної та бактерійної природи, удосконалення лікування та профілактики їх несприятливих вислідів – стала новим напрямком наукової діяльності, яка згуртувала навколо А.О. Руденко молодих вчених, її учнів.

Впродовж 1992-2004 рр. А.О. Руденко була головним позаштатним інфекціоністом Міністерства охорони здоров'я України, віддаючи багато сил і часу організації боротьби з інфекційними хворобами: особисто виїжджала на спалахи, брала безпосередню участь в їх ліквідації, активно впроваджувала нові методи лікування, діагностики та профілактики в практику інфекційної служби країни.

Високий професіоналізм та авторитет серед колег, жава вдача і доброзичливість характеризують А.О. Руденко й сьогодні. Пройдено довгий шлях науковця-клініциста, що у поєднанні з принциповістю та оптимізмом сприяло визнанню Антоніни Олексіївни в країні та за її межами, куди постійно її запрошують як визначного вченого вітчизняної інфектології. Вона – автор та співавтор понад 130 наукових праць, багатьох методичних рекомендацій та раціоналізаторських пропозицій, патентів; член спеціалізованої вченої ради із захисту кандидатських і докторських дисертацій; член редколегії журналів «Інфекційні хвороби», «Сучасні інфекції» та «Профілактична медицина».

За внесок у боротьбу з інфекційними хворобами А.О. Руденко має почесні державні відзнаки УРСР, нагороджена почесним званням «Заслужений лікар України».

У свою осінню пору А.О. Руденко залишається ерудованим фахівцем, красивою і привітною жінкою, яка викликає глибоку повагу колег і пацієнтів.

Редакція журналу «Інфекційні хвороби» разом з лікарями-інфекціоністами України щиро вітають Антоніну Олексіївну Руденко з ювілеєм і бажають їй міцного здоров'я, щастя та творчого натхнення ще на довгі роки.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
колектив ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних
хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»,
редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
друзі, колеги.*

Отримано 4.12.2011 р.

ДО 75-РІЧЧЯ ВИДАТНОГО ЕПІДЕМІОЛОГА, ПРОФЕСОРА АНАТОЛІЯ ЛЕОНТІЙОВИЧА ГУРАЛЯ



19 лютого 2012 року виповнюється 75 років з дня народження відомого вченого в галузі епідеміології, доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Гуралю Анатолія Леонтійовича.

Після закінчення в 1961 р. Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця А.Л. Гураль розпочав трудову діяльність у Барановській районній лікарні Житомирської області на посаді лікаря-епідеміолога. В 1964 р. поступив до аспірантури в Київський НДІ епідеміології, мікробіології та паразитології (тепер – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»), де розпочалася його плідна діяльність і в якому пройдено шлях від аспіранта до завідувача лабораторією епідеміології парентеральних вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції. В 1969 р. А.Л. Гураль захистив кандидатську, у 1987 р. – докторську дисертації, у 2000 р. йому було присуджене вчене звання професора, а у 2002 р. – почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України.

Наукові дослідження А.Л. Гуралю щодо вивчення закономірностей та тенденцій розвитку епідемічного процесу вірусних гепатитів, особливостей парентерального механізму передачі збудників гепатитів В і С в сучасних умовах є істотним внеском у розвиток вчення про епідеміологію цих інфекцій. Успішні дослідження шляхів і факторів передачі збудників, структури епідемічного процесу гепатитів В і С та багатофакторності його розвитку дозволили А.Л. Гуралю визначити ряд теоретичних положень про епідеміологічну значимість

прихованого парентерального компоненту епідемічного процесу в їх розповсюдженні, у формуванні хронічних уражень печінки, дослідити вплив соціальних та економічних чинників на механізм передачі вірусів гепатитів В і С, на якісні й кількісні параметри епідемічного процесу. Під керівництвом А.Л. Гуралю вивчено епідеміологічні особливості внутрішньолікарняних гепатитів В і С, основні фактори, що сприяють поширенню цих інфекцій серед персоналу та пацієнтів лікувальних закладів різного профілю; епідеміологічні паралелі між гепатитами В, С та ВІЛ-інфекцією; науково обґрунтована система і структура епідеміологічного нагляду за парентеральними вірусними гепатитами в Україні.

Важливе значення мають дослідження А.Л. Гуралю та його колег, спрямовані на розробку стратегії специфічної діагностики вірусних гепатитів, методологічних та методичних основ системи зовнішньої оцінки якості специфічної діагностики ВІЛ-інфекції.

Багаторічні дослідження А.Л. Гуралю та його співавторів завершилися розробкою концепції національної програми профілактики і боротьби з вірусними гепатитами, яка стала основою Концепції Державної цільової програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 р.

Окремими напрямками наукової роботи А.Л. Гуралю було вивчення епідеміологічних особливостей поширення орнітозу в Україні, ролі хламідіозів ссавців у патології людини; розробка наукових основ і принципів медичної оцінки вірусних інсектицидів, що застосовуються в народному господарстві.

Професор А.Л. Гураль успішно поєднує теоретичні розробки з їх практичним втіленням. Він є одним із засновників та науковим консультантом першого вітчизняного підприємства з виробництва препаратів для діагностики найбільш значимих для країни інфекційних хвороб.

А.Л. Гуралем опубліковано понад 350 наукових праць, серед яких 6 навчальних і практичних посібників з лабораторної діагностики гепатитів В, С, сифілісу, ВІЛ-інфекції, TORCH-інфекцій. Пріоритетність науково-практичних розробок підтверджена 34 патентами на тест-системи для діагностики ВІЛ-інфекції, гепатитів В, С, сифілісу та ряду інших, що пройшли державну реєстрацію в Україні та широко застосовуються в практиці охорони здоров'я.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Під керівництвом А.Л. Гуралю виконано 10 кандидатських та 2 докторських дисертації. Він є членом спеціалізованої ради з присудження наукових ступенів із спеціальностей «епідеміологія», «інфекційні хвороби», «паразитологія», Координаційних рад з питань забезпечення виконання наукової частини «Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги і лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009-2013 роки» та «Загальнодержавної програми імунізацій та захисту населення від інфекційних хвороб на 2009-2015 роки», редакційної колегії журналів «Лабораторна діагностика» і «Профілактична медицина», редакційної ради журналів «Інфекційні хвороби» та «Гепатологія».

А.Л. Гураль нагороджений ювілейною медаллю Л.В. Громашевського, знаком «Відмінник охорони здоров'я», почесною відзнакою Федерації вчених України.

Анатолій Леонтійович є гарним сім'янином, батьком і дідусем; його донька Тетяна продовжила наукову династію, присвятивши свою діяльність проблемі епідеміології і профілактики парентеральних вірусних гепатитів.

Численні друзі, колеги та учні цінують Анатолія Леонтійовича не тільки за наукові та громадські заслуги, але й за його людяність, порядність, доброзичливість, щирий добрий гумор, непересічний оптимізм, спортивну наснагу та веселу вдачу.

Бажаємо Анатолію Леонтійовичу доброго здоров'я, творчої наснаги, нових здобутків, здійснення планів і бажань.

*Колектив ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»,
редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
друзі, колеги.*

Отримано 4.01.2012 р.

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі всеукраїнської науково-практичної конференції на тему: «Природно-осередкові інфекції», яка відбудеться 17-18 травня 2012 року в м. Ужгороді.

Програма конференції присвячена обговоренню шляхів розв'язання актуальних питань природно-осередкових інфекцій. Будуть розглядатись особливості перебігу цих хвороб у сучасних умовах, труднощі діагностики і диференційна діагностика їх у дітей і дорослих, раціональне застосування нових антибактерійних, імунотропних, дезінтоксикаційних та інших засобів. У дні роботи конференції відбудеться спеціалізована виставка медикаментів, медичного обладнання та інформаційних матеріалів.

Матеріали конференції публікуватимуться в одноіменному збірнику. Редакційні вимоги будуть надіслані на початку січня на адресу обласних і АР Крим науково-медичних товариств інфекціоністів.

Оргкомітет

Контактні телефони в Тернополі:

чл.-кор НАМНУ, проф. **Михайло Антонович Андрейчин** – (0352) 52-47-25,
доц. **Олег Любомирович Івахів** – (0352) 25-19-66 служб., моб. 050-377-59-85.
Факс: (0352) 52-72-69. E-mail: olivakhiv@ukr.net або infecdis@ukr.net

ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ» ПРОСИМО ДОТРИМУВАТИСЬ НАСТУПНИХ ВИМОГ

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів. Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові (обов'язково українською мовою), посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора, його E-mail, адресу, телефон, факс, за якими можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати українською мовою на одному боці аркуша формату A4(210x297 мм), через 1,5 інтервали.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи малюнки, літературу, резюме, не має перевищувати 8-10 сторінок, обсяг огляду літератури, лекції – 12 сторінок машинопису, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок, інших повідомлень (ювілеї, події) – 2-3 сторінки

4. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою:

вступ, матеріали і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен з цих розділів тексту слід виділити.

5. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладу або організації, де вона виконана.

6. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).

7. Ілюстрації можна подавати у вигляді таблиць, діаграм, графіків, фотографій. Вони не повинні бути перевантажені текстовими позначеннями. У підписах до малюнків наводяться: а) назва малюнка; б) пояснення графічних позначень, букв, цифр тощо. У підписах до мікрофотографій вказуються збільшення (окуляр, об'єктив) і метод фарбування (імпрегнації) матеріалу. На звороті ілюстрацій олівцем зазначають назву статті, авторів, верх чи низ.

8. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (СИ).

9. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші через 2 інтервали. Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті незалежно від мови оригіналу.

В описі праці кількох авторів (не більше чотирьох) вказують усіх авторів. У працях численнішого колективу вказують прізвища перших трьох, а решту зазначають «та ін.» («и др.», «et al.»), ініціали пишуть після прізвища.

Схема опису книги: Автори. Назва: Підзаголовок / Відомості про наукового редактора, перекладача, інших відповідальних осіб чи відповідальних установ. – Яке за порядком видання, чи є переробки та доповнення. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок. – (Серія).

Схема опису окремого тому з багатотомного видання: Автори. Назва: Підзаголовок. – Номер тому. – Яке за порядком видання, чи перероблене і доповнене. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок.

Схема опису частини (розділу) книги чи статті у збірнику: Автори. Назва описуваного матеріалу // Автори книги. Назва книги. – Місце видання, рік видання. – На яких сторінках вміщено описуваний матеріал.

Схема опису статті з періодичного видання: Автори. Назва статті // Назва видання. – Рік. – Том (випуск, номер). – На яких сторінках вміщено статтю.

Схема опису авторефератів дисертаційних робіт: Автор. Повна назва теми: На здобуття якого наукового ступеня і в якій галузі науки виконано автореферат. – Місце видання, рік видання. – Кількість сторінок.

10. До усіх статей додається резюме (до 1/3 сторінки) та ключові слова українською й англійською мовами.

11. Робота публікуватиметься лише за умови надсилання її електронного варіанту (на дискеті чи компакт-диску), записаному у форматі RTF (Microsoft Word за стандартом IBM). Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі TIF). З електронним носієм висилається 1 друкований примірник статті.

12. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. Редакція без узгодження з авторами виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, скорочує текст. Роботи з великою кількістю змістових недоречностей, граматичних помилок, а також ті, які не відповідають усім перерахованим вище вимогам, до друку не приймаються. Авторський гонорар не виплачується. Авторам надсилаються відбитки статей, рукописи не повертаються. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу, а також статті, що замовлені редакцією, рецензії, дописи про ювілеї та події з наукового життя.

Статті надсилати за адресою: журнал «Інфекційні хвороби». Медичний університет, Майдан Волі, 1; м. Тернопіль, 46001. E-mail: infecdis@ukr.net

Редакція журналу