



2(68)'2012

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ



- Срептіоз
- Вірусні гепатити
- Гострі респіраторні вірусні інфекції
- Вітряна віспа
- Гострі кишкові інфекції
- ВІЛ-інфекція
- Коровий енцефаліт

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 № 17 від 5.06.2012 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 6.06.2012 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

Домашенко О.М. (Донецьк)

Сучасні проблеми ерсиніозу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дикий Б.М., Кондрин О.Є., Пришляк О.Я., Ткачук З.Ю.
(Івано-Франківськ, Київ)

Застосування нуклексу в терапії хворих на гепатит С

Когутич А.І. (Ужгород)

Вплив галоаерозольтерапії та її комбінації з аміксином на стан перекисного окислення ліпідів і антиоксидантний захист у хворих на хронічний гепатит С і хронічне обструктивне захворювання легень

Фурик О.О., Рябоконт О.В. (Запоріжжя)

Особливості динаміки змін цитокінового статусу та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на гострий гепатит В із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки

Веприк Т.В., Матейко Г.Б. (Івано-Франківськ)

Цитокіновий статус хворих на ВІЛ-асоційовану герпетичну інфекцію

Йосик Я.І. (Тернопіль)

Дослідження гуморального імунітету при парагрипі, аденовірусній та респіраторно-синцитіальній інфекціях

Прокопів О.В., Мостюк А.І., Прикуда Н.М. (Львів)

Епідеміологічні та клінічні аспекти сучасної вітряної віспи у дітей

Полов'ян К.С., Чемич М.Д. (Суми)

Зміни цитокінів, мікробіоценозу кишечника та клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій при використанні наносрібла

Ковальчук М.Т., Клименюк С.І. (Тернопіль)

Особливості мікробіоценозу ротоглотки у хворих на розацеа та розацеа із супутніми лямбліозом і демодекозом

Москалюк В.Д., Богачик Н.А., Венгловська Я.В., Сидорчук А.С., Меленко С.Р. (Чернівці)

Клінічні аспекти харчової токсикоінфекції, зумовленої умовно-патогенними збудниками

Салтанова С.Д. (Київ)

Діагностична ефективність неінвазивних методів визначення *Helicobacter pylori* у дітей

CONTENTS

EDITORIAL

Domashenko O.M. (Donetsk)

5 Modern Problems of Yersiniosis

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Dyky B.M., Kondryn O.Ye., Pryshliak O.Ya., Tkachuk Z.Yu.
(Ivano-Frankivsk, Kyiv)

18 Usage of Nuklex in Therapy of Patients with Hepatitis C

Kohutych A.I. (Uzhgorod)

23 Rock Salt Microclimatotherapy Influence and its Combination with Amixin on Lipid Peroxidation and Antioxidant System in Patients with Chronic Hepatitis C and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Furyk O.O., Ryabokon O.V. (Zaporizhzhia)

26 Features Dynamics of Cytokine Status and Prooxidant-Antioxidant Homeostasis in Patients with Acute Hepatitis B with Concomitant Chronic Alcoholic Liver Damage

Vepryk T.V., Mateyko H.B. (Ivano-Frankivsk)

32 Cytokine Status of Patients with HIV-Associated Herpes Infection

Yosyk Ya.I. (Ternopil)

35 Research of Humoral Immunity by Parainfluenza, Adenoviral and Respiratory-Syncytial Infection

Prokopiv O.V., Mostiuk A.I., Prykuda N.M. (Lviv)

39 Epidemiological and Clinical Aspects of Modern Chicken Pox in Children

Polovyan K.S., Chemych M.D. (Sumy)

46 Changes in Levels of Cytokines, Intestinal Microflora and Clinical Course of Acute Intestinal Infections with Using Nanosilver

Kovalchuk M.T., Klymnyuk S.I. (Ternopil)

51 Peculiarities of Stomatopharynx Microbiocenosis in Patients with Rosacea and Rosacea in Associations with Lamblasis and Demodecosis

Moskaliuk V.D., Bohachyk N.A., Venhlovskaya Ya.V., Sydorchuk A.S., Melenko S.R. (Chernivtsi)

56 Clinical Aspects of Food-Borne Infection Caused by Opportunistic Pathogenic Microorganisms

Saltanova S.D. (Kyiv)

59 Diagnosis Efficacy of Noninvasive Tests for Detection of *Helicobacter Pylori* in Children

ЗМІСТ

Герасименко Т.В. (Одеса)

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

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

Сатурація крові киснем у хворих на саркоїдоз і туберкульоз легень

Марценюк В.П., Сельський П.Р. (Тернопіль)

Обґрунтування об'єктивності семестрового тестового іспиту для оцінювання знань з інфекційних хвороб

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Рябоконт Ю.Ю. (Запоріжжя)

Сучасні уявлення про позапечінкові прояви хронічної HCV-інфекції

Ребенко Ж.О. (Мінськ, Білорусь)

Клінічні маски сказу

Копча В.С., Іщук І.С., Голик Є.Ю., Надал Л.С., Герасименко О.А., Комар П.В., Сапишук Н.О. (Тернопіль)

Коровий енцефаліт: дискусії та роздуми

Павленко О.В., Сервецький К.Л., Скрипник Л.М. (Одеса)

Вірусні діареї

Мельник В.В., Широбоков В.П., Якименко А.І. (Київ)

Історія створення кафедри мікробіології Київського медичного інституту

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Супотницький М.В. (Москва, Росія)

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

КОРОТКЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Андрейчин М.А., Ніколов В.В., Ничик Н.А. (Тернопіль)

Сімейний випадок цератофілозу

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

До ювілею професора Наталі Аврумівни Васильєвої

До 60-річчя від дня народження та 35-річчя науково-педагогічної діяльності професора Сергія Івановича Климнюка

CONTENTS

Herasymenko T.V. (Odesa)

66 Influence of HIV-Infection and Tuberculosis on Demographic Processes in Odesa Region

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

71 Blood Oxygen Saturation in Lung Tuberculosis and Sarcoidosis Patients

Martsenyuk V.P., Selsky P.R. (Ternopil)

73 Substantiation of Semester Test Exam Objectivity for Knowledge Assessment of Infectious Diseases

REVIEWS AND LECTURES

Ryabokon Yu.Yu. (Zaporizhzhia)

76 Modern Representations About Extrahepatic Implications in Chronic HCV-Infection

Rebenok Zh.O. (Minsk, Belorussia)

82 Clinical Masks of Hydrophobia

Kopcha V.S., Ishchuk I.S., Holyk Ye.Yu., Nadal L.S., Herasymenko O.A., Komar P.V., Sapyshchuk N.O. (Ternopil)

88 Measles Encephalitis: Discussions and Releable

Pavlenko O.V., Servetsky K.L., Skrypnyk L.M. (Odesa)

92 Viral Diarrheas

Melnyk V.V., Schyrobokov V.P., Yakymenko A.I. (Kyiv)

98 Creation History of Microbiology Department of Kyiv Medical Institute

DISCUSSION AND RELEABLE

Supotnytsky M.V. (Moscow, Russia)

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

BRIEF REPORT

Andreychyn M.A., Nikolov V.V., Nychyk N.A. (Ternopil)

115 Domestic Case of Ceratophyllosis

JUBILEES AND EVENTS

117 To the Anniversary of Professor Natalya Avrumivna Vasylyeva

118 To the 60th Anniversary from a birthday and to the 35th Anniversary of Scientifically Pedagogical Activity of Professor Serhiy Ivanovych Klymnyuk

© Домашенко О.М., 2012
УДК 616.98-002-079-085

О.М. Домашенко

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ЄРСИНІОЗУ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького



Наведено огляд з історії вивчення єрсиніозу, сучасні дані про його етіологію, епідеміологію, патогенез, клініку, лабораторну діагностику, принципи лікування.

Ключові слова: єрсиніоз, епідеміологія, патогенез, клініку, лікування.

Єрсиніоз належить до числа широко розповсюджених інфекційних захворювань, його вивченням стали займатися відносно недавно: збудника вдалося виокремити і він став об'єктом дослідження в 1923-1957 рр., проте лише з кінця 60-х років минулого століття привернуло увагу дедалі більше поширення захворювання, спричиненого цим мікроорганізмом [1]. Серед хворих на гострі кишкові інфекції виявляється від 6 до 10,8 % хворих на єрсиніоз [2, 3], однак більша частина цих захворювань не діагностується або реєструється під іншими діагнозами [1]. Результати проведених досліджень свідчать про те, що екологічна пластичність збудника, його здатність розмножуватися в умовах низьких температур сприяють тривалому існуванню вогнищ єрсиніозної інфекції [4]. Специфіка урбанізованих територій, централізована система збереження овочів й інших продуктів обумовлюють актуальність проблеми єрсиніозів.

Збудник кишкового єрсиніозу виявлено у США в 30-х роках минулого століття [5]. Окремі випадки цієї інфекції спостерігалися в різних країнах Європи, а також Японії і країнах Африки в 60-і роки XX століття. Однак уже до періоду 1976-1983 рр. число хворих на кишковий єрсиніоз у багатьох країнах різко зросло (у Великобританії, наприклад, в 150 разів), наближаючись або навіть випереджаючи захворюваність на сальмонельоз [6]. Протягом останніх десятиліть XX століття висока спорадична захворюваність і спалахи єрсиніозу спостерігалися в багатьох країнах Західної Європи, особливо в Бельгії, Данії, Фінляндії, а також у Північній Америці і країнах Африки [6]. Захворюваність на єрсиніоз, що відповідає середньому й високому рівням, реєструвалася майже повсюдно, без чітко окреслених територіальних зв'язків, але була переважно спорадичною (90,2 %). У Росії перший випадок єрсиніозу був описаний М.А. Беловою і Г.В. Ющенком лише в 1968 р. [7], а вже до 1989 р. на території колишнього СРСР зареєстровано близько 25000 хворих, тобто близько 25 % від числа всіх бактерійних ентеритів [2]. Захворюваність на єрсиніоз у Росії складає 3,0 на 100 тис. населення [8]. На території різних областей України періодично реєструються спорадичні випадки й епідемічні спалахи єрсиніозу [3, 9, 10]. В Україні щорічно виявляють 107-192 хворих на єрсиніоз, що, напевне, становить лише невелику частину захворілих [10]. За офіційними даними МОЗ України, захворюваність на єрсиніоз коливається в межах 0,56-0,24 на 100 тис. населення, найбільш висока захворюваність на єрсиніоз відзначалася в Чернігівській, Харківській і Донецькій областях, а найнижча – у Волинській, Львівській, Закарпатській, Хмельницькій, Черкаській, Миколаївській, Сумській областях, а також Автономній Республіці Крим.

Етіологія. Особливості патогенезу та епідеміології єрсиніозу значною мірою обумовлені біоло-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

гічними властивостями збудника. Відповідно до «Визначника бактерій Берджі» [11, 12], рід *Yersinia* включає 11 видів бактерій, у тому числі: *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Y. fredericsonia*, *Y. cristensenia*, *Y. intermedia*, *Y. aldovae*, *Y. tollaretti*, *Y. bercovieri*, *Y. rohdei*, *Y. ruckeri*. Найбільше значення (крім збудника чуми) мають *Y. enterocolitica* – збудник ерсиніозу і *Y. pseudotuberculosis* – збудник псевдотуберкульозу. Однак за останні роки опубліковані повідомлення, відповідно до яких «рідкісні» види ерсиній (*Y. fredericsonia*, *Y. cristensenia* і *Y. intermedia*), які контамінують овочі і предмети навколишнього середовища в теплицях і овочесховищах, також можуть викликати в людей гострі кишкові захворювання. Джерелом інфекції в цих випадках є гризуни [13]. Вважають, що токсичність ерсиній визначається ліпополісахаридом, що є одним з компонентів клітинної стінки [14].

Важливо відзначити значну стійкість ерсиній у зовнішньому середовищі, а також їхню здатність до репродукції при широкому діапазоні температур (від 2 до 40 °C). При цьому, на відміну від інших ентеробактерій, оптимальною для росту є температура 22-28 °C [15]. За даними літератури, культури збудника ерсиніозу серогрупи O₃, що перезимували в ґрунті, можуть зберігати плазмиду pYV [16]. Установлено також, що серогрупи O₃, O_{5b} і O₉ довше зберігають життєздатність у ґрунті й річковій воді при 4 °C, ніж при 20 °C. Припускається, що виживанню патогенних ерсиній у воді сприяє їх внутрішньоклітинна персистенція в організмі водних найпростіших [17, 18]. Здатності ерсиній до збереження і репродукції при низьких температурах сприяє також контамінація ними різних продуктів, особливо овочів у процесі їх зберігання [19]. У свинині ріст ерсиній спостерігали в діапазоні від 0 до 20 °C. В інтервалі від 4 до 20 °C вони репродукуються на поверхні сиру, у пастеризованому молоці зберігають життєздатність при 10 °C більше 120 днів, а при 20 °C до 30-60 днів, у морозиві – від 1,5 до 8 місяців [20]. Дослідженнями, виконаними за останні роки, встановлено, що психрофільність *Y. enterocolitica* – основна умова для їх розмноження і біохімічної активності в ґрунті [21, 22]. Різні гідробіоти можуть бути господарями *Y. enterocolitica*, а температура, вологість, хімічний склад ґрунту впливають на тривалість збереження ерсиній, їхню вірулентність і біохімічну активність [23]. Ерсинії гинуть при кип'ятінні, висиханні, впливі сонячного світла і дезінфікуючих засобів.

Представники виду *Y. enterocolitica* гетерогенні за метаболічним профілем, відповідно до якого виділяють п'ять біоварів цих мікроорганізмів, причому біовар 5 спричиняє захворювання тільки у тварин. *Y. enterocolitica* має O- і V-антигени, а при інкубації нижче 30 °C виявляється також H-антиген [24]. Відмінною рисою *Y. enterocolitica* є антигенна розманітність – більше 50 OАГ і 20 HАГ [25]. За O-антигеном виділені 76 серотипів *Y. enterocolitica*, більшість із яких належать до сероварів O₃ (15-60 %); O_{5,27} (10-50 %); O_{7,8} (5-10 %) і O₉ (1-3 %). Найбільш патогенними сероварами для людини є O:1,2,3; O:3; O:4,32; O:5,27; O:7,8; O:8; O:9; O:13; O:18; O:20; O:21. Всі вони містять родоспецифічну плазмиду «вірулентності» pYV (40-50 Мда). Для європейського континенту мають значення O:3; O:5,27; O:9. Є дані про те, що серовар ерсиній O₃ має більшу ентеротоксичність, а O₉ – більшу інвазивність, що позначається на клінічній картині [15, 20, 24, 25].

Для вірулентних ерсиній характерна наявність усіх основних факторів патогенності: адгезія, колонізація на поверхні кишкового епітелію, ентеротоксигенність, інвазивність і цитотоксичність, які виражені в різному ступені у різних штамів збудника, що пояснює різноманітність клінічних форм ерсиніозу. Не встановлено кореляції між інвазивністю і ентеротоксигенністю різних штамів ерсиній. Наприклад, серед ентеротоксичних штамів *Y. enterocolitica* серовару O₃ трапляються адгезивні, але неінвазивні й нецитотоксичні. Вірулентність ерсиній визначається хромосомними (*ail*, *Yst-a*, *mef*, *SodA* та ін.) і плазмідними генами, які відповідальні за синтез різних факторів патогенності збудника (летальний токсин, цитотоксин, адгезин, інвазин та ін.). Наявність плазмід вірулентності pYV 40-47 mD і pVM 82 mD у *Y. enterocolitica* забезпечує швидку їх дисемінацію в організмі і контролює патогенні властивості збудника. Високовірулентні варіанти збудника ерсиніозу (в основному, стосовно до біовара 1В) мають додаткові фактори патогенності: систему транспорту заліза в мікробну клітину й супероксиддисмутази, що гальмує фагоцитоз [20, 25]. Існують спільні антигени із сальмонелами й бруцелями, що може сприяти утворенню відповідних антитіл і утруднювати серологічну діагностику [24, 25]. Патогенні ерсинії мають спільні антигени з тканинами людини [26]. Це може зумовити утворення автоантитіл і визначати механізм ушкодження тканин, а також поліорганність уражень. Наприклад, встановлено, що розвитку спондилоартрозу в хворих на ерсиніоз сприяє

гомологія між антигеном лейкоцитів HLA-B27 і YadA-адгезином ерсиній [27].

Епідеміологія

Ерсиніоз належить до сапрозоонозних інфекцій. Збудники ерсиніозу надзвичайно поширені в природі. Мікроорганізми виду *Y. enterocolitica* виділяють від багатьох видів теплокровних тварин (диких, свійських, сільськогосподарських), птиць, рідше – від рептилій, риб і молюсків. Однак вважають, що основним джерелом патогенних для людини *Y. enterocolitica* серогруп O₃ і O₉ є свині [14, 28], рідше – дикі і синантропні гризуни. Ерсиніоз у тварин перебігає у вигляді носійства і маніфестних форм (діарея, мастит, генералізована інфекція). Встановлене поширення ерсиній різних видів у ґрунті й воді відкритих водойм, інфікованість овочів уже в польових умовах з подальшою їхньою контамінацією в процесі зберігання [29, 30]. Рідко джерелом зараження може бути хвора людина і бактеріовиділювач *Y. enterocolitica*. Основними вхідними воротами інфекції при ерсиніозі є шлунково-кишковий тракт, при цьому інфікування відбувається при вживанні продуктів тваринництва (молока, молочних продуктів, м'яса, тушок курчат, яєць), а також овочів і фруктів, морепродуктів. Водний шлях зараження при ерсиніозі зустрічається рідше, спостерігається при вживанні забрудненої води колодязів, відкритих водойм, природних джерел, в окремих випадках – водопровідної води. За певних умов (стаціонар, дитячий колектив, санаторій, сім'я) можливий побутовий шлях передачі *Y. enterocolitica*. Є повідомлення про випадки ерсиніозу, що розвинулися після переливання інфікованої ерсиніями крові.

Захворювання реєструється у всіх вікових групах, при цьому діти до 14 років становлять 53,8 %. Ерсиніоз – широко розповсюджене інфекційне захворювання, реєструється майже повсюдно у вигляді спорадичних випадків й епідемічних спалахів аліментарного і рідше водного походження. Для спорадичного ерсиніозу притаманний незначний весняний і виражений осінньо-зимовий підрійом захворюваності.

Патогенез. Сучасне уявлення про патогенез ерсиніозу базується на комплексі даних мікробіологічних, епідеміологічних, імунологічних і експериментальних досліджень, а також клінічних спостереженнях.

Ж.І. Возіанова [31] представляє патогенез ерсиніозу у вигляді ряду послідовних етапів:

1. Зараження – проникнення збудника.

2. Проникнення ерсиній у кишечник, їх репродукція.

3. Місцева запальна реакція (апендицит, ентерит, термінальний ілеїт).

4. Проникнення збудника в лімфовузли (мезентеріальний лімфаденіт).

5. Бактеріємія (загальнотоксичний синдром).

6. Паренхіматозна дифузія (незавершений фагоцитоз, дифузійне метастатичне вогнищеве ураження внутрішніх органів, у якому виникають вогнища запалення).

7. Повторна генералізація, формування нових вогнищ запалення (рецидиви, загострення, роль автоімунних і алергічних реакцій).

8. Звільнення від інфекції (фагоцитоз, специфічні антитіла).

Основна маса ерсиній долає захисний бар'єр шлунку, де розвивається катарально-ерозивний гастродуоденіт. Надалі ерсинії накопичуються у клубовій кишці, де відбувається адгезія до епітеліальних клітин клубової і сліпої кишки, переважно в ділянці пейєрових бляшок. *Y. enterocolitica* проникає в епітеліоцити, спостерігається цитотоксичне ушкодження цитоплазми і розмноження бактерій на поверхні епітелію. Ентеротоксигенні штами *Y. enterocolitica* виділяють термостабільний ентеротоксин, який активує аденілатциклазу ентероцитів з подальшим внутрішньоклітинним накопиченням біологічно активних речовин (цАМФ, цГМФ), що призводить до порушення водно-електролітного балансу і ентеросорбції. При переважному ураженні шлунково-кишкового тракту (гастроентерит, термінальний ілеїт, ентероколіт, апендицит) поряд зі зміною слизової оболонки (гіперплазія, цяткові крововиливи) виявляються збільшення лімфовузлів, вогнища некрозу в них, мікроабсцеси під серозною оболонкою й у печінці [32]. Накопичення ерсиній у клубовій кишці обумовлює формування запального вогнища з утворенням ерозій, гнійно-некротичних нальотів, мікроабсцесів. Розвивається термінальний ілеїт, іноді апендицит. Проникнення ерсиній у регіонарні лімфовузли викликає мезаденіт. У лімфатичних вузлах також виникають мікроабсцеси. При ураженні червоподібного відростка виявляють катаральний, а приблизно в 1/3 хворих – флегмонозний апендицит з подальшим розвитком перитоніту [33, 34]. Навіть під час хірургічної операції у випадку виникнення абдомінальних форм ерсиніозу не виявляють ніяких специфічних ознак, які б відрізняли мезентеріальний лімфаденіт, термінальний ілеїт, апендицит при ерсиніозі від змін

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

іншої етіології. Як правило, діагноз установлюється в післяопераційному періоді з урахуванням даних бактеріологічного й серологічного досліджень. На цьому етапі інфекційний процес може завершитися, в такому випадку спостерігаються локалізовані форми захворювання. Високовірулентні штами *Y. enterocolitica* при зниженні реактивності організму і неспроможності місцевих факторів захисту можуть обумовлювати генералізацію процесу, який розвивається інвазивним і неінвазивним шляхами. При інвазивному шляху генералізації інфекції слідом за мезаденітом виникає бактеріємія, токсинемія, бактерійно-токсичне ураження багатьох органів і систем, насамперед печінки, селезінки, лімфатичних вузлів, нирок, суглобів, серця, легенів, нервової системи тощо. При зараженні, яке спричинене цитотоксичними та інвазивними штамами *Y. enterocolitica*, можливий неінвазивний шлях проникнення через слизову оболонку кишки всередину фагоцита, що призводить до швидкої паренхіматозної дисемінації збудника, формування вогнищ запалення (гранульом), де на тлі незавершеного фагоцитозу відбувається розмноження та накопичення ерсиній. Генералізована форма характеризується рівновагою клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді з провідним значенням в елімінації збудника фагоцитарних реакцій [34].

Наявність специфічних гранульом обумовлює вторинну бактеріємію з формуванням вторинних вогнищ запалення і імунопатологічними реакціями (стимуляція ГПТ, пошкодження сенсibiliзованих тканин Т-лімфоцитами і автоантитілами, фіксованими імунними комплексами), що призводить до виникнення рецидивів захворювання, вторинно-вогнищевих форм (пієлонефрит, синовіт, артрит, менінгіт, міокардит, вузлувата еритема та ін.), затяжного і хронічного перебігу. При цьому розвиток клітинної імунної відповіді запізнюється на тлі виражених гуморальних реакцій при основному механізмі елімінації ерсиній з вогнищ їх локалізації у вигляді реакцій антитілозалежної цитотоксичності, здійснюваних за участю IgG та імунних комплексів (ІК). Уповільнення процесів Т-клітинної активації на початку хвороби і порушення ефективної елімінації ерсиній призводять до розвитку рецидивів, на тлі яких імунна система піддається додатковій стимуляції, в результаті чого можливе одужання. Надлишкова активація Т-лімфоцитарної і фагоцитарної ланок з подальшою їх депресією клінічно проявляється затяжним перебігом ерсиніозу [35].

Широкий діапазон виразності токсикозу й поліморфізм органних уражень значною мірою залежать від складності антигенної структури ерсиній. Поверхневий О-антиген, який є термостабільним ліпополісахаридом (ЛПС), має високу специфічність і визначає приналежність ерсиній до певних серогруп. Встановлено, що токсичність, яка характерна для ендотоксинів, пов'язана з ліпідною ділянкою ЛПС. Слід зазначити, що ЛПС ерсиній має сильну ад'ювантну дію. Це важливо в плані як стимуляції імункомпетентних клітин, так і можливості розвитку алергічних і аутоімунних процесів. ЛПС значно посилює фагоцитарні процеси, здійснює стимулюючу дію як на поглинальну, так і на перетравлювальну активність нейтрофілів крові. ЛПС опосередковано стимулює синтез біологічно активних речовин – простагландинів (PgF, PgE) і циклічних нуклеотидів (цГМФ, цАМФ). Звільнення анафілактогенних речовин забезпечують PgF і цГМФ.

Значенню алергії в патогенезі ерсиніозу приділяється значна увага. Спеціальними дослідженнями встановлено кількісні зміни, що прямо вказує на їх алергійний механізм. Так, наприклад, при ерсиніозному гепатиті виявлено збільшення показника дегрануляції гладких (опасистих?) клітин і концентрації IgE. Встановлено найбільш значущі зміни зазначених показників при рецидивах захворювання. Токсично-алергічною реакцією на репродукцію ерсиній є властиві ерсиніозу екзантематозні висипання, артрити, синовіти, кон'юнктивіт, еозинофілія [36, 37]. Розвиток реакціонової гіперчутливості пов'язаний із синтезом IgE, їхньою фіксацією на поверхні базофілів, дегрануляцією гладких клітин з подальшим вивільненням активних речовин.

Т-клітини у взаємодії з макрофагами беруть участь в елімінації ерсиній при первинній інфекції. В експериментах зі специфічною антигенною стимуляцією білком HSP-60 лімфоцитів у хворих на ерсиніоз було доведено, що серед Т-хелперів присутні клітини, характерні для імунної відповіді 1-го й 2-го типів (Th-1, Th-2) [38]. Резистентність макроорганізму до ерсиній пов'язана з клітинною імунною відповіддю (особливо продукція ІФН- γ Т-клітинами): надлишкова продукція протизапальних цитокінів впливає на перебіг ерсиніозної інфекції. У мишей за відсутності ІЛ-6 – цитокіну, який пригнічує диференціювання Т-хелперів за Th-1 типом, – спостерігалися виражена Th-1 відповідь з надлишковою продукцією ІФН- γ , інтенсивні макрофагальна й цитотоксична реакції, що

може призвести до гіперзапальної реакції й розвитку септичних станів [38-40]. В основі змін, що виникають у гострому періоді ерсиніозу, лежить інтерлейкінозалежна імунопатологія. Установлено, що всі штами *Y. enterocolitica* стимулюють продукцію ІФН- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , причому інтенсивність стимуляції обумовлена структурою плазмід [41].

У патогенезі ерсиніозу істотну роль відіграє фагоцитоз [42]. Патогенна дія ерсиній на клітини макроорганізму залежить від їх здатності зв'язуватися з рецепторами на зовнішній поверхні фагоцитів, тим самим блокуючи завершення фагоцитозу. Проникнення ерсиній у середину макрофагів і їхнє розмноження в клітинах сприяє генералізації інфекції і формуванню затяжного й хронічного перебігу ерсиніозу; чим більш вірулентний штам ерсиній, тим менш завершений фагоцитоз, тим імовірніша генералізація інфекції [43]. У блокуванні фагоцитозу важлива роль відводиться білку YopH (тирозин-фосфатаза), що опосередковано викликає пригнічення окисного вибуху макрофагів і ПМЯЛ і виділення ними бактерицидних ферментів, за рахунок чого знижується бактерицидна дія клітин імунної системи [44]. Незавершеність фагоцитозу, а також імунопатологічні реакції дозволяють ерсиніям тривалий час персистувати в організмі [42]. Фагоцитоз супроводжується витратою лізосомальних і активацією окислювально-відновних ферментів [45].

Доведено про ушкоджуючу дію імунних комплексів у хворих на ерсиніоз. Більш високий рівень ІК характерний для середньотяжкої і тяжкої форм захворювання, а при ускладненому перебігу відзначається тривала (більше 5 тижнів) циркуляція дрібномолекулярних ІК у крові [46]. При генералізованій і вторинно-вогнищевій формах ерсиніозу тривале персистування антигенів у складі фіксованих ІК сприяє затяжному перебігу хвороби [42, 46].

Автоімунний компонент ерсиніозної інфекції у вигляді явища поліклональної активації служить тригером виходу інфекційного процесу в моноспецифічне автоімунне захворювання (хвороби Рейтера, Крона, Гунара-Шегрена, ревматоїдний артрит, автоімунні тиреоїдит і гепатит, ендо-міо-перикардит). Ерсиніозний артрит і вузлувата еритема виникають як ускладнення тільки в носіїв HLA-B27. У них же захворювання може ускладнитися септицемією, тиреоїдитом, увеїтом і рідко – міокардитом. Установлено, що розвитку постерсиніозних артропатій сприяє гомологія між антигенами лейкоцитів HLA-B27 і Yad-адгезином ерсиній: молеку-

ли адгезії ерсиній використовують HLA-B27 як ліганд, щоб впливати на клітини синовіальної оболонки суглоба; у той же час перехресно реагуючі антитіла чинять ушкоджувальну дію на власні клітини організму, які виробляють підвищену кількість молекул HLA-B27. Таке перехресне реагування перешкоджає нормальній імунній відповіді й елімінації бактерій. HLA-B27-позитивні лімфоцити при стимуляції бактерійними ліпополісахаридами продукують підвищену кількість прозапальних факторів (ФНП, ІФН, ІЛ-1). У хворих, які позитивні за HLA-B27, спостерігаються лейкоцитоз, більш високі показники ШОЕ, С-реактивного білка й α_2 -глобулінів [47-50].

Неспецифічна резистентність забезпечується фагоцитарною активністю макрофагів, захисною роллю слизових оболонок і шкіри, системою комплементу, лізоциму, пропердину, С-реактивного протеїну, простагландину, інтерферону, інтерлейкіну [49]. До числа біологічно активних речовин, що виконують функцію медіаторів запалення, відносять біогенні аміни, кініни, систему гомеостазу тощо [51].

Заключна фаза патогенезу – елімінація збудника з організму, що веде до одужання, настає в результаті підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів, утворення специфічних антитіл (клітинно-гуморальний імунітет). Належність генотипу хворого до алелі DRB1 15 HLA слід розглядати як генетичний фактор схильності до розвитку хронічного перебігу хвороби, яка реалізується за наявності певних епігенетичних чинників, що порушують координативну ланку імунної відповіді [52-54].

Імунітет внаслідок перенесеного ерсиніозу нестійкий, описані повторні захворювання.

Патологічна анатомія. Типовою тканинною реакцією ерсиніозу є гранулематозне запалення, в гістогенезі якого велику роль відіграє алергія, зокрема, гіперчутливість негайного типу, оскільки центральний некроз гранульоми пов'язаний не тільки зі шкідливою дією бактерійних токсинів, але й із гістопатогенним ефектом циркулюючих в крові імунних комплексів. Пусковим механізмом гранулематозного запалення є патогенні ерсинії, які при гематогенній або лімфогенній дисемінації ушкоджують своїми токсинами клітини, що ініціює виникнення вогнища запалення. В першу чергу в це вогнище мігрують макрофаги, поліморфноядерні лейкоцити, і потім настає повний розпад клітин шляхом каріорексису. В центрі некротичного вогнища міститься дрібнозернистий детрит, навколо якого накопичуються мононуклеарні клітини,

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

лімфоцити, макрофаги, нейтрофіли й еозинофіли, іноді – гігантські багатоядерні клітини типу Лангханса. У пізні терміни навколо гранульоми утворюються фіброзні капсули, які в подальшому піддаються рубцюванню.

При локалізованих формах ерсиніозу домінує термінальний катаральний або катарально-виразковий ентерит. Слизова оболонка термінального відділу клубової кишки набрякла, просвіт її звужений, в ділянці гіперплазованих групових лімфоїдних фолікулів визначаються округлі виразки. Іноді в процес втягується сліпа кишка, де виявляють зміни за типом псевдомембранозного коліту. Характерна інфільтрація всіх шарів стінки кишки нейтрофілами, мононуклеарними плазматичними клітинами, еозинофілами. На дні виразок знаходять ерсинії і поліморфноядерні лейкоцити. Мезентеріальні лімфатичні вузли збільшені в розмірах, спаяні в пакети, тканина їх інфільтрована поліморфноядерними лейкоцитами, еозинофілами, гістіоцитами, іноді визначаються мікроабсцеси.

При апендикулярній формі виявляють будь-які варіанти гострого апендициту (від катарального до флегмонозного), що сполучається з термінальним ілеїтом і брижовим мезаденітом. У стінці червоподібного відростка знаходять рясну інфільтрацію ПМЯЛ, еозинофілами, гістіоцитами, іноді ерсиніозні гранульоми з макрофагів, епітеліоїдних

клітин і поодиноких гігантських клітин за типом Пирогова-Лангханса; для гранульом характерні каріорексис і гнійне розплавлення.

При тяжких генералізованих формах спостерігають геморагічний набряк і некроз слизової оболонки клубової кишки, в брижі – збільшені, гіперемовані лімфатичні вузли. Печінка збільшена, гепатоцити піддаються дистрофічним змінам, зрідка розвивається гострий гепатит. Селезінка гіперплазована, з великими зародковими центрами в лімфоїдних фолікулах і редукцією лімфоїдної тканини. В печінці і селезінці – множинні дрібні некротичні вогнища або абсцеси. Дуже частим є ураження судин – васкуліти, тромбоваскуліти, фібриноїдний некроз.

Клініка. Клінічні прояви ерсиніозу відрізняються винятковим поліморфізмом. Захворюванню в тій чи іншій мірі притаманне: гострий початок, інтоксикація, катаральний синдром, ураження шлунково-кишкового тракту і суглобів, екзантема, збільшення печінки і лімфатичних вузлів. Інкубаційний період від 15 годин до 7 діб (в середньому 2-3 доби). Загальноприйнятої класифікації ерсиніозу не існує. У клінічній практиці широко використовується класифікація ерсиніозу, що запропонована М.Д. Ющуком зі співавт. [55]. Зазначена класифікація підкреслює розмаїтість клінічних проявів ерсиніозу (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна класифікація ерсиніозу

Форма	Клінічний варіант	Ступінь тяжкості	Перебіг
Гастроінтестинальна	Гастроентерит Ентероколіт Гастроентероколіт	легкий середньотяжкий тяжкий	гострий (до 3 міс.) затяжний (до 6 міс.) хронічний (більше 6 міс.)
Абдомінальна	Мезентеріальний лімфаденіт Термінальний ілеїт Гострий апендицит	легкий середньотяжкий тяжкий	гострий затяжний хронічний
Генералізована	Змішаний Септичний Септикопиемічний	легкий середньотяжкий тяжкий	гострий затяжний хронічний
Вторинно-вогнищева	Артрит Вузливат еритема Синдром Рейтера Пневмонія Гепатит Міокардит Менінгіт Тиреоїдит Пієлонефрит і ін.	легкий середньотяжкий тяжкий	гострий затяжний хронічний

Гастроінтестинальна форма трапляється у 55-75 % випадків ерсиніозу. Захворювання почи-

нається гостро з болю в животі (помірного або інтенсивного), який локалізується в мезогастрії,

епігастрії або правій клубовій ділянці, постійного або переймоподібного характеру, нудоти, блювання. Живіт здутий, болючий в ілеоцекальній ділянці і біля пупка, бурчить. Кал рідкий, смердючий, від 4-5 до 20 разів на добу. Можливе зневоднення. Іноді спостерігається ентероколітний синдром, при якому біль зміщується в нижні частини живота, несправжні поклики на дефекацію, спазмована сигмоподібна кишка, рідше тенезми, у випорожненнях з'являються домішки слизу і крові. Язик вкритий білим нальотом, нерідко з гіпертрофованими сосочками. У 1/3 хворих збільшена печінка. Одночасно з гастроінтестинальним синдромом спостерігаються ознаки інтоксикації: озноб, підвищення температури до 38-39 °С, біль голови, слабкість, ломота в тілі, міалгії. У 20 % хворих виявляються симптоми, які не властиві гострій кишковій інфекції: дряпання в горлі, нежить, кашель, осиплість голосу, біль у суглобах, різі при сечовипусканні, ін'єктованість склер, гіперемія ротоглотки, лімфаденопатія, гіперемія і одутлість обличчя (симптом «каптуру»), набряклість і гіперемія долонь і стоп (симптом «рукавичок» і «шкарпеток»). У 25 % хворих на 1-2-й день хвороби на тулубі та кінцівках виникає дрібноплямиста або плямистопапульозна, розеолюозна висипка, яка швидко зникає. Можлива стерта форма без інтоксикації, із незначними симптомами ураження шлунково-кишкового тракту. Тривалість захворювання від 4-5 до 14 днів, спостерігаються загострення і рецидиви.

Абдомінальна форма розвивається у 3,5-10 % хворих на ерсиніоз. Провідний симптом – біль у животі, постійний або переймоподібний, спочатку без певної локалізації, який через кілька годин – 1-2 дні концентрується в мезогастральній або правій клубовій ділянках. При пальпації живота виявляються локальна болючість в ілеоцекальній ділянці, нерідко перитонеальні ознаки. Як правило, проводиться лапаротомія з приводу передбачуваного апендициту, під час якої виявляється мезаденіт або термінальний ілеїт, або апендицит (катаральний, рідше – деструктивний). Нерідко в черевній порожнині є серозний або серозно-геморагічний випіт. Абдомінальна форма супроводжується, як правило, помірною інтоксикацією і синдромом гастроентериту, в окремих випадках є висип і катаральні явища. Термінальний ілеїт характеризується запаленням дистального відділу клубової кишки з брижовим аденітом, нерідко має рецидивний, затяжний, а іноді й ускладнений перебіг (некроз слизової оболонки, виразковий

ілеїт, перитоніт, стеноз термінального відділу клубової кишки, спайкова хвороба). Захворювання диференціюють з хворобою Крона, карциномою сліпої кишки, лімфопроліферативним захворюванням тонкої кишки і туберкульозом кишечника. Єрсиніозний мезаденіт має тенденцію до рецидивів і хронізації. При сприятливому перебігу абдомінальна форма закінчується одужанням через 3-6 тижнів.

Генералізована форма ерсиніозу розвивається слідом за локалізованими, однак нерідко спостерігається і первинно-генералізована форма інфекції, яка обумовлена високовірулентними штамми збудника. Змішаний варіант захворювання зустрічається у 15-20 % хворих на ерсиніоз і характеризується поєднанням типових симптомів хвороби. При генералізованій формі спостерігаються гострий початок хвороби з підвищенням температури тіла до 38-40 °С, виражена інтоксикація (біль голови, запаморочення, слабкість, м'язові болі), поєднання диспепсичного, катарального синдромів, висипки на шкірі та слизовій оболонці ротоглотки, артралгій та артритів, у 20-25 % – лімфаденопатії, збільшення печінки, селезінки. Висипка частіше з'являється на 2-3-й день хвороби, плямистопапульозна, рідше – дрібноплямиста, локалізується на тулубі, обличчі, кінцівках, навколо великих суглобів. Характерна поява висипу на долонях і підшвах. Хворих турбує печіння в цих ділянках, які набрякають, стають гіперемованими. Можливі й інші варіанти висипки: розеолюозна, геморагічна, вузлувата, везикулярно-папульозна, за типом еритеми (кільцеподібна, плямиста, ексудативна). Висипка зберігається 1-10 днів, на 2-3-му тижні на місці висипань з'являється висівкоподібне лущення тулуба та обличчя, пластинчасте – шкіри долонь і стоп. Спостерігається ін'єктованість кон'юнктив і склер, симптоми «каптура», «рукавичок», «шкарпеток». У 20 % хворих збільшуються і стають помірно болючими шийні, підщелепні, рідше – пахові та пахові лімфовузли. Зміни з боку верхніх дихальних шляхів виявляються незначними катаральними явищами у вигляді закладеності носа, болю в горлі при ковтанні, гіперемією слизової оболонки ротоглотки, незначним сухим кашлем. Спостерігається глухість серцевих тонів, лабільність пульсу і АТ. Характерними є вегетативні розлади: пітливість, почуття приливів, парестезії, похолодання рук і ніг, запаморочення. Збільшення печінки виявляється в перші дні хвороби. Ознаки паренхіматозного гепатиту спостерігаються у 30-40 %

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

хворих на ерсиніоз і характеризуються істеричністю шкіри та склер, темним забарвленням сечі, гіпербілірубінемією, гіперферментемією, переважно за рахунок підвищення активності АлАТ. У понад 30 % хворих визначається збільшення селезінки. Спостерігається глухість серцевих тонів, лабільність пульсу і АТ. При пальпації живота виявляється болючість і бурчання в ілеоцекальній ділянці. Розвивається токсичний нефрит (альбумінурія, мікрогематурія). В периферичній крові – нейтрофільний лейкоцитоз, збільшена ШОЕ. Іноді в крові визначається нормоцитоз, лімфоцитоз, невеликий відсоток атипичних мононуклеарів. Перебіг змішаного варіанту генералізованої форми зазвичай сприятливий, однак у 30-35 % хворих спостерігаються загострення і рецидиви. 10-15 % хворих на ерсиніоз набувають затяжного і хронічного перебігу, внаслідок чого формуються системні захворювання – хвороба Рейтера, Крона, Гунара-Шегрена, захворювання сполучної тканини, автоімунні гепатити, ендо-міо-перикардити тощо. При *легкій* формі захворювання симптоми інтоксикації слабо виражені і зберігаються не більше 1-3 днів, температура тіла не перевищує 38 °С. *Середньотяжка* форма ерсиніозу характеризується вираженими симптомами інтоксикації і клінічними ознаками захворювання. При *тяжкій* формі ерсиніозу спостерігаються виражені й тривалі симптоми інтоксикації: анорексія, озноб, сильний біль голови, можливі явища менінгізму. Висип частіше рясний, поліморфний з геморагічним компонентом. Збільшення печінки поєднується зі спленомегалією. Характерним є розвиток міокардита, гепатита, артрита, серозного менінгіта, ураження сечовивідної системи.

Найбільш тяжкий перебіг ерсиніозу спостерігається при *септичному* варіанті. Септичний і септикопиемічний варіанти ерсиніозу розвиваються у 2-6 %. В цих випадках патологічний процес характеризується ациклічним перебігом і в половини хворих завершується летально. Сепсис формується у хворих з тяжкими супутніми захворюваннями та імунодефіцитними станами, проявляється гектичною або ремітуючою тривалою гарячкою (від кількох місяців до року) з ознобами, потами, вираженою інтоксикацією, гепатоспленомегалією, жовтяничним синдромом, рецидивною (нерідко геморагічною) висипкою, поліартритом, міокардитом, пневмонією, ураженням ЦНС, гіперлейкоцитозом, анемією, високою ШОЕ. Блискавична форма сепсису супроводжується бурхливим перебігом, геморагічним висипом, розвитком

ДВЗ-синдрому, інфекційно-токсичним шоком. Ці форми характеризуються високою летальністю – 30-60 %. Природно, що клінічне розпізнавання септичних форм ерсиніозу – це складна справа.

Вторинно-вогнищева форма може розвинути на фоні або після будь-якої з перерахованих вище клінічних форм ерсиніозу, при цьому перші прояви захворювання (наприклад, гастроентерит) і вогнищеві ураження, що виникають у подальшому, відокремлені тривалим періодом (від 4-6 тижнів до декількох місяців), супроводжуючись у ряді випадків хронічним перебігом [42]. Такий перебіг у Фінляндії спостерігається в 4,0 %, в Угорщині – в 10,8 % [26, 56].

Артритна форма спостерігається у 5-8 % хворих, проявляється ураженням великих і дрібних суглобів, нерідко крижово-клубового зчленування. Уражуються частіше променевоzap'ясткові, ліктьові, колінні, гомілковостопні, рідше – міжфалангові суглоби. Моноартрити спостерігаються у 20-25 % хворих. Можливе виникнення тендосиновітів і тендоперіоститів. У 2-10 % артрити і артралгії поєднуються з вузлуватою еритемою. Артрити мають реактивний характер, і, як правило, деструкція кісткової тканини відсутня. Перебіг ерсиніозних артритів доброякісний, одужання настає через 2-4 тижні, рідше – 4-6 місяців, але можливий і більш тривалий перебіг (до 2-х років), а також спостерігаються резидуальні артралгії. Проявленням вторинно-вогнищевої і хронічної форм ерсиніозу є *синдром Рейтера*, при якому поряд з ураженням очей і сечовидільної системи спостерігається реактивний артрит.

У монографіях, присвячених *менінгітам*, немає вказівок на роль ерсинії в їх етіології. Однак частота виявлення менінгіту становить від 0,26 до 17,9 % при ерсиніозі [43, 55, 57]. У дітей, які хворіють на генералізовану форму ерсиніозу, описано полірадикулонейропатичний тип ураження периферичних нервів демієлінізуючо-аксонального характеру [58]. При ерсиніозному менінгіті менінгальний симптомокомплекс поєднується з деякими проявами ерсиніозу (висип, катаральний і суглобовий синдроми, ілеїт, збільшення печінки, лімфаденопатія). Спинномозкова рідина прозора, цитоз до 700 кл./мкл, рідше – перевищує 1000 кл./мкл, переважають нейтрофіли (60-80 %), кількість білка помірно підвищена (600-1100 мг/л), рівень глюкози і хлоридів не перевищує норму.

Вузлувата еритема частіше спостерігається у жінок. Висип проявляється у вигляді болючих, розміром 2-4 см і більше підшкірних вузлів багряно-

синюшного кольору, розташованих симетрично на кінцівках, у меншій мірі – тулубі та обличчі, через 2-3 тижні після перенесеної гастроінтестинальної або абдомінальної форм ерсиніозу, які часто перебігають субклінічно. Вузлуватий висип супроводжується інтоксикацією і поліартритом.

Жовтянична форма спостерігалася від 5-7 до 13,6 % хворих на генералізований ерсиніоз, при цьому жовтяниця поєднувалася здебільшого з гострим розвитком захворювання, субфебрильною або високою гарячкою в жовтяничному періоді, але з відносно рідкими висипаннями на шкірі з подальшим луценням [55, 59].

Загострення ерсиніозу спостерігаються на спаді клінічних проявів (3-4-й тиждень) до клінічного одужання і характеризуються наростанням інтоксикації та інших основних клінічних симптомів захворювання. **Рецидиви** виникають на 4-6-му тижні і пізніше.

Після адекватного, за сучасними уявленнями, лікування **затяжний і хронічний** перебіг ерсиніозної інфекції спостерігається у 10-55 % хворих, у 9-25 % з них формуються системні захворювання (хвороба Рейтера, Крона, Шегрена, хронічні захворювання сполучної тканини, автоімунні гепатити, ендо-, міо-, пери- і панкардити, тромбоцитопенії та ін.) [60]. За даними J.A. Hoogkamp-Korstanje (1996), ерсиніоз закінчується хронізацією в 6-35 % випадків. Частіше зустрічається рецидивний варіант хронічної форми хвороби з циклічними повтореннями ремісій і загострень (1-3 рази на рік).

Ускладнення розвиваються при тяжкому перебігу ерсиніозу, пізній госпіталізації хворих, наявності хронічних захворювань та імунodefіцитних станів, несвоєчасно розпочатій етіотропній терапії. Найбільш грізними ускладненнями, що приводять до летального результату при генералізованих формах, є інфекційно-токсичний шок, ДВЗ-синдром. Дифузний ілеїт може ускладнитися некрозом слизової оболонки, перфорацією кишечника та розвитком перитоніту, стенозом термінального відділу клубової кишки, спайковою хворобою. В результаті ерсиніозу можливе формування хронічних форм ілеїту, артритів, тиреоїдиту, гломерулонефриту і т.ін.

Ерсиніоз, особливо при рецидивному перебігу, може стати пусковим механізмом у розвитку таких імунopatологічних захворювань, як хвороба Рейтера, хвороба Крона, колагенозів з ураженням серця і судин, увеїту, дифузно-токсичного зобу, гемолітичної анемії, тромбоцитопенії.

Діагностика. Клінічна діагностика ерсиніозу ґрунтується на виявленні типових проявів захворювання, що свідчать про поліорганність ураження, а також при поєднанні інтоксикаційного, гепатолієнального, тонзило-катарального, суглобового синдромів, ураження шлунково-кишкового тракту, мезаденіта, апендицита, екзантеми, лімфаденопатії, гіперемії обличчя, шиї, долонь, стоп. При обґрунтуванні діагнозу враховують епідеміологічний анамнез, рецидивний перебіг хвороби. Лабораторна діагностика ерсиніозу включає бактеріологічний, серологічний, імунологічний методи.

Матеріалом для бактеріологічного дослідження є фекалії, сеча, змиви з ротоглотки, згустки крові, мокротиння, жовч, ліквор, операційний матеріал. Досліджуваний матеріал засівають на рідке середовище накопичення (фосфатно-буферний розчин, буферно-казеїново-дріжджове середовище та ін.), витримують у холодильнику при температурі 3-4 °С протягом 15 діб з висівом на середовища Ендо, Серова, бромтимолового синього кожні 3-5 днів. Кінцевий результат дослідження можна отримати через 17-21 добу. Частота виділення збудника при спорадичних випадках складає 10-26 %.

Серологічна діагностика використовується для виявлення специфічних антитіл до антигенів *Y. enterocolitica* з 2-го тижня хвороби в парних сироватках з інтервалом 10-14 днів. У ранній період найбільш інформативна реакція ІФА з визначенням IgM і IgA, на 3-4-му тижні – ІФА, ELISA, РА, РНГА, РЗК, реакція виявлення антитіл до білків зовнішньої мембрани ерсиній (А-БЗМ). Рівень титрів антитіл залежить від тяжкості та форми ерсиніозу. В основі РА є здатність до агрегації бактерій (антиген) і антитіл до них. Як антиген використовуються живі культури в S-формі або приготовані з них формалінізовані препарати. Реакція дозволяє знаходити специфічні антитіла до корпускулярних антигенів у 60-80 % випадків. Препарати для РНГА одержані на основі антигенів переважно ліпополісахаридної природи, які фіксовані на поверхні формалінізованих баранячих еритроцитів; РНГА вирізняє висока чутливість. Діагноз підтверджується в 77,5-81,7 % випадків на 2-3-му тижні від початку захворювання. Діагностичний титр РНГА 1:200, РА – 1:160. Проте у ряді випадків РА показує неспецифічні результати. Серологічна діагностика з використанням РНГА має недоліки у зв'язку з недостатньою кількістю антигенних еритроцитарних діагностиків і наявністю псевдонегативних результатів дослідження.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Імуноферментний аналіз (ІФА) заснований на здатності антитіл адсорбуватися на твердофазному носії, який потім буде оброблений антигеном. Ще одним компонентом є антивидові антитіла, які мічені ферментом. Позитивна реакція виявляється за допомогою субстрата, що офарблює розчин. Метод є високо чутливим і може використовуватися на ранній фазі захворювання. ІФА розроблений в декількох варіантах, зокрема для визначення сумарних антитіл.

Імунологічна діагностика заснована на виявленні антигенів *Y. enterocolitica* в клінічному матеріалі (кров, сеча, випорожнення, слина і т.ін.) до 10-го дня від початку хвороби. Методи виявлення збудника і його антигенів є перспективними для ранньої діагностики псевдотуберкульозу. Основна їх перевага – експресність і можливість виявлення загиблих або некультивованих бактерій. Для ранньої діагностики ерсиніозу найперспективнішими є методи виявлення специфічних антигенів – флюоресцентних антитіл (МФА), реакція гальмування непрямої гемаглютинації (РГНГА), коаглютинації (РКА) і аглютинації латексу (РАЛ). МФА заснований на візуальному обліку специфічної взаємодії флюоресцентних антитіл з гомологічним антигеном, що легко виявляється по характеру свічення в УФ-променях люмінесцентного мікроскопа. Принцип заснований на здатності білка А золотистого стафілокока з'єднуватися з Fc-фрагментом імуноглобулінів людини або тварин. При цьому Fab-фрагменти антитіл залишаються вільними для реакції з гомологічними антигенами.

Основними генетичними методами є ПЛР і ДНК-зондування. Переваги даних методів полягають у швидкості виконання аналізу (4-6 годин), високій чутливості (до 1 м.к.) і специфічності (99 %), які гарантовані вибором ділянки ДНК для синтезу ампліфікуючого фрагмента гена. Крім того, метод ПЛР дозволяє вже в першу добу отримати попереднє підтвердження клінічного діагнозу при дослідженні випорожнень хворих людей. Проте метод не позбавлений недоліків – трудомісткість і багатоетапність дослідження, висока вартість вживаних реактивів, а також необхідність використання складних дорогих приладів, що робить його застосування в практичних лабораторіях достатньо обмеженим.

Лікування хворих на ерсиніоз має бути комплексним, патогенетично обґрунтованим і проводитися з урахуванням клінічної форми та тяжкості захворювання. Госпіталізації підлягають хворі з

абдомінальною і генералізованою формами незалежно від тяжкості стану, а також з гастроінтестинальною і вторинно-вогнищевою формами з тяжким і середньотяжким перебігом. Лікування хворих здійснюється із застосуванням дієти, етіотропної і патогенетичної терапії. Для дієтичного харчування використовують дієту № 4. Основним напрямом патогенетичної терапії гастроінтестинальної форми ерсиніозної інфекції є пероральна (парентеральна) регідрація і дезінтоксикація полійонними розчинами. Тактика лікування хворих на абдомінальну форму узгоджується з хірургом, який вирішує питання про необхідність оперативного втручання. До операції і після неї в повному обсязі проводиться етіотропне і патогенетичне лікування. Етіотропна терапія ерсиніозів включає антибіотики. При генералізованій формі антибактерійні препарати в більшості випадків призначаються парентерально. В останнє десятиліття в лікуванні ерсиніозів набули широке застосування препарати фторхінолонового ряду з урахуванням високої чутливості до них ерсиній. З різних груп фторхінолонів віддається перевага пефлоксацину і ципрофлоксацину. Пефлоксацин добре проникає в усі органи і тканини, досить повільно елімінується, при прийомі всередину максимальна концентрація його в крові спостерігається через 90 хв. Препарат призначають у дозі 400 мг 2 рази на день протягом 10-12 днів. При тяжкому перебігу хвороби доцільно починати з внутрішньокрапельного введення 400 мг пефлоксацину 2 рази на добу з наступним переходом на пероральний прийом препарату. Ципрофлоксацин призначають по 500 мг 2 рази на добу всередину; в тяжких випадках перші декілька днів внутрішньовенно вводять 200-400 мг двічі на добу. Загальний курс лікування 7-12 днів. Одним з ефективних препаратів є доксициклін – напівсинтетичне похідне окситетрацикліну. Препарат швидко всмоктується із кишечника і повільно елімінується з організму, терапевтична концентрація в крові підтримується протягом 18-24 годин. Призначають доксициклін (200 мг на добу) дорослим і дітям старше 8 років. При призначенні препарату в пізні терміни (після 7-го дня хвороби) лікувальний ефект неповний. Хлорамфенікол (левоміцетин) в теперішній час може бути рекомендований переважно для лікування ерсиніозного менінгіту. Левоміцетина сукцинат призначають внутрішньом'язово в дозі 70-100 мг/кг маси тіла на добу протягом 10-12 днів. Достатньо ефективними залишаються аміноглікозиди, зокрема гентаміцин,

що є препаратом II покоління, його призначають у дозі 80 мг 3 рази на добу, тривалість курсу 7 днів. Успішно використовуються тобраміцин (0,004-0,005 г/кг маси тіла 3 рази на добу), нетроміцин (добова доза 4-6 мг/кг маси тіла). Спостереження останніх років свідчать про ефективність цефалоспоринів III (цефопіразон, цефтазидим, цефтриаксон у дозі 2-4 г на добу), IV (цефотаксим у добовій дозі 2-4 г) поколінь, а також карбопенемів (тіенам у дозі 3-4 г на добу). Хворим із септичною формою захворювання доцільно внутрішньовенне введення двох-трьох антибіотиків різних груп (фторхінолони, аміноглікозиди, цефалоспорины). При неефективності антибактерійної терапії рекомендують використовувати полівалентний ерсиніозний бактеріофаг (50-60 мл 3 рази на день № 5-7) в якості монотерапії або в поєднанні з антибіотиками. При тяжкому перебігу генералізованої форми проводять кілька курсів парентеральної антибіотикотерапії. При антибактерійній терапії генералізованих і вторинно-вогнищевих форм ерсиніозу необхідно дотримуватися принципу тривалого терміну лікування – до 10-го дня нормальної температури. Ефективність антибіотикотерапії залежить не тільки від вибору препарату, а й від своєчасного його призначення.

Патогенетична терапія займає важливе місце в лікуванні ерсиніозу. Хворим на генералізовану форму, із середньотяжким і тяжким перебігом захворювання здійснюють інфузійно-дезінтоксикаційну терапію 5 % розчином глюкози, розчином Рінгера-Локка, 10 % розчином альбуміну, реосорбілактом та іншими полійонними кристалоїдними розчинами та призначають пиття загальним добовим об'ємом 1500-2000 мл. При особливо тяжких формах, септичному варіанті, ускладненнях ерсиніозу показані сеанси плазмаферезу. Увесь період антибіотикотерапії хворі повинні отримувати протимікотичні препарати (флуконазол, дифлюкан 50 мг на добу), а також пробіотики (біфіформ, лінекс, лацидофіл, хілак-форте і ін.). Десенсибілізуючі препарати є обов'язковими в комплексній терапії усіх форм ерсиніозу. Призначають препарати I-III поколінь у звичайних терапевтичних дозах (димедрол, супрастин, тавегіл, кларитин, цетрин, еріус, телфаст та ін.). Призначення ентеросорбентів (атоксил, полісорб, ентеросгель) зменшує інтестинальні симптоми хвороби, явища дисбіозу, забезпечує дезінтоксикаційний та імуномодулюючий ефекти. Патогенетично обґрунтованим є застосування біоантиоксидантів (токоферолу ацетат, аскорбінова кислота), ангіо-

протекторів (трентал), нестероїдних протизапальних і метаболічних препаратів. Необхідність імунокоректорів визначається змінами показників імунного статусу хворого.

Лікування хворих з вторинно-вогнищевою формою ерсиніозу проводиться за індивідуальною для кожного хворого схемою. Антибактерійні препарати не мають самостійного значення, однак повинні призначатися при появі клініко-лабораторних ознак активації інфекційного процесу. Лікування пацієнтів за показаннями узгоджується з ревматологом, гастроентерологом, ендокринологом, неврологом та іншими фахівцями. Імунокоректори призначаються строго за показаннями за відсутності лабораторних ознак автоімунного процесу, враховуючи результати дослідження імунного статусу та автоантитіл у крові хворого. За відсутності ефекту від комплексної терапії у хворих на ерсиніозні артрити, синдром Рейтера, вузлувату еритему використовують глюкокортикоїди. Найбільш складним аспектом в терапії ерсиніозів до теперішнього часу залишається запобігання і лікування затяжного і хронічного перебігу хвороби. В періоді реконвалесценції застосовують вітамінні комплекси, адаптогени.

Спостереження за реконвалесцентами ерсиніозу проводять залежно від форми і тяжкості хвороби після виписки зі стаціонару: при легких формах – 1 місяць, при середньотяжких – 3 місяці, при тяжких – 6 місяців.

Профілактика. Специфічну профілактику ерсиніозу не розроблено. Здійснюються загальногігієнічні заходи: контроль за санітарним станом продовольчих і овочевих складів, джерел водопостачання, харчових підприємств, дотримання правил реалізації їжі, систематична дератизація. Особливе значення надається якісному зберіганню овочів, коренеплодів, фруктів, регулярному сортуванню, обмеженому вживанні салатів із овочів з тривалим терміном зберігання.

В епідемічному осередку роблять заключну дезінфекцію, позапланову дератизацію. Спостереження за контактними особами проводять 18 днів.

Література

1. Ющенко Г.В. Псевдотуберкулез и иерсиниоз / Г.В. Ющенко // Инфекции, обусловленные иерсиниями: междунар. конф. – СПб., 2000. – С. 3-6.
2. Ющенко Г.В. Современное состояние проблемы иерсиниозов / Г.В. Ющенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 6. – С. 8-11.
3. Федоров Е.И. Клинико-эпидемиологическая характе-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ристка кишечного иерсиниоза / Е.И. Федоров, Т.Е. Гончарова // Медицина: эксперимент, практика: сб. науч. статей. – Харьков, 1994. – С. 137-140.

4. Шубин Ф.Н. Экологические и молекулярно-генетические аспекты эпидемиологии псевдотуберкулеза: автореф. дис. ... докт. мед. наук: / Ф.Н. Шубин. – М., 1993. – 40 с.

5. Schleifstein J. An unidentified microorganism resembling *B. lignieri* and *Pasteurella pseudotuberculosis* and pathogenic for man / J. Schleifstein, M.B. Coleman // *St. J. Med.* – 1939. – Vol. 39. – P. 1747-1753.

6. Эпидемиология иерсиниозов / [А.С. Марамович, Ю.И. Лысанов, В.Т. Климов и др.] // Инфекционные и паразитарные болезни: экспресс-информация. – М., 1990. – Вып. 4. – С. 1-16.

7. Белова М.А. Случай выделения *Yersinia enterocolitica* у человека / М.А. Белова, Г.В. Ющенко // *Журн. микробиол.* – 1968. – № 9. – С. 148-150.

8. Иерсинии и иерсиниозы / под. ред. Г.Я. Ценева. – СПб., 2006. – 168 с.

9. Головач Г.С. Проблема иерсиниозов: Эколого-эпидемиологические аспекты / Г.С. Головач // *Международ. мед. журнал.* – 1999. – № 2. – С. 128-130.

10. Роль біологічних властивостей ерсиній, циркулюючих на території Запорізької області, у формуванні епідемічного процесу / [Н.М. Поліщук та ін.] // *Профілактична медицина.* – 2011. – № 2. – С. 73-75.

11. Ющенко Г.В. Современная тенденция эпидемиологического процесса при иерсиниозе / Г.В. Ющенко, Л.П. Хромова, Н.Е. Якунина // *Вопросы эпидемиологии инфекционных болезней.* – М., 1996. – С. 46-48.

12. Старостина Н.В. Эпидемиологические и экологические особенности заболеваний, вызываемых *Y. fredericsonia*, *Y. kristensenia* и *Y. intermedia*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.В. Старостина. – М., 2000. – 18 с.

13. Ket B. The application of PCR to the identification of selected virulence markers of *Yersinia* genus / B. Ket, E.A. Trafny // *Pol. J. Vet. Sci.* – 2004. – Vol. 7, N 1. – P. 27-31.

14. Иерсиниоз и псевдотуберкулез сельскохозяйственных животных / [А.А. Щербаков, Л.Ф. Зыкин, З.Ю. Хапцев и др.] // VIII Всероссийский съезд эпидемиологов, микробиологов и паразитологов: материалы, 26-28 марта 2002 г. – М.: РО-СИНЭК, 2002. – Т. I. – С. 284.

15. Ценева Г.Я. Биологические свойства иерсиний и лабораторная диагностика псевдотуберкулеза и иерсиниоза: пособие для врачей / Ценева Г.Я., Воскресенская Е.А., Солодовникова Ю.Ю. – СПб., 2001. – 60 с.

16. Pathogenic *Yersinia enterocolitica* strains increase the outer membrane permeability in response to environmental stimuli by modulating / [J.A. Bengoechea, K. Brandenburg, M.D. Arraiza et al.] // *Infect. Immun.* – 2003. – Vol. 71, N 4. – P. 2014-2021.

17. Butler T. *Yersinia* species, including plague / T. Butler // *Principles and Practice of Infectious Diseases* / Ed.: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R. – 5th ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. – P. 2404 -2414.

18. Virulence characteristics and epidemiology of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia enterocolitica* Y. *pseudotuberculosis* and *Y. pestis* isolated from water and sewage / [J.P. Falcao, M. Broechi, J.L. Proenca-Modena et al.] // *J. Appl. Microbiol.* – 2004. – Vol. 96, N 6. – P. 1230-1236.

19. Самсон А.А. Иерсиниоз и псевдотуберкулез в общей врачебной практике / А.А. Самсон, Г.М. Барьяш, С.А. Протасов // *Клин. антибиотикотерапия.* – 2005. – № 7. – С. 25-30.

20. Смирнов И.В. Возбудитель иерсиниоза и близкие к нему микроорганизмы / И.В. Смирнов // *Клин. микробиол., антимикроб. химиотерапия.* – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 10-21.

21. Литвин В.Ю. Биоценотические основы природной очаговости сапрозоонозов (итоги 15-летних наблюдений) / В.Ю. Литвин, В.И. Пушкарева, Е.Н. Емельяненко // *Журн. микробиол.* – 2004. – № 4. – С. 102-108.

22. Бренева Н.В. Экологические закономерности существования патогенных иерсиний в почвенных экосистемах / Н.В. Бренева, А.С. Марамович, В.Т. Климов // *Журн. микробиол.* – 2005. – № 6. – С. 82-88.

23. Пушкарева В.И. Экспериментальная оценка взаимодействия *Yersinia pestis* EV с почвенными инфузориями и возможности длительного сохранения бактерий в цистах простейших / В.И. Пушкарева // *Молекулярная генетика.* – 2003. – № 4. – С. 40-44.

24. Naktin J. *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* / J. Naktin, K.G. Beavis // *Clin. Lab. Med.* – 1999. – N 19. – P. 523-536.

25. Comparison of the biotypes of *Yersinia enterocolitica* isolated from pigs, cattle and sheep at slaughter and from humans with yersiniosis in Great Britain during 1999-2000 / [A. McNally, T. Cheasty, C. Fearnley et al.] // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2004. – Vol. 39, N 1. – P. 103-108.

26. Sonnevend A. *Yersinia* Yop-specific IgA antibodies in Hungarian blood donors / A. Sonnevend, E. Czirik, T. Pal // *Folia Microbiol.* – 2005. – Vol. 50, N 3. – P. 269-272.

27. El Tahir Y. YadA, the multifaceted *Yersinia* adhesin / Y. El Tahir, M. Skurnik // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2001. – Vol. 291, N 3. – P. 209-218.

28. Волкова Е.Г. Эпидемиологический анализ некоторых инфекций с природной очаговостью в Ульяновской области / Е.Г. Волкова, А.В. Меркулов, А.А. Нафеев // *Журн. микробиол.* – 2002. – № 3. – С. 112-114.

29. Кузнецов В.Г. Сигнальная идентификация потенциально патогенных иерсиний / В.Г. Кузнецов // *Клин. лабор. диагностика.* – 2001. – № 1. – С. 46-48.

30. Han T.N. Molecular relatedness between isolates *Yersinia pseudotuberculosis* from a patient and an isolate from mountain spring water / T.N. Han, I.K. Paik, S.J. Kim // *J. Korean Med. Sci.* – 2003. – Vol. 18, N 3. – P. 425-428.

31. Возианова Ж.И. Заболевания, вызываемые иерсиниями / Ж.И. Возианова // *Инфекционные и паразитарные болезни.* – Киев: Здоров'я, 2000. – Т. 1. – С. 458-497.

32. Hepatic microabscess caused by *Yersinia enterocolitica*: letter / [F. Sahjuan Portugal, J. Naya Manchado, P. Figueras Villalba et al.] // *An. Med. Interna.* – 1994. – Vol. 11, N 11. – P. 564.

33. Юшук Н.Д. Иерсиниоз как хирургическая проблема / Н.Д. Юшук, Г.Н. Кареткина // *Хирургия.* – 1999. – № 12. – С. 50-52.

34. Шестакова И.В. Иерсиниоз: расширяя традиционные представления о диагностике, лечении и диспансеризации больных / И.В. Шестакова, Н.Д. Юшук // *Лечащий врач.* – М.: Открытые системы. – 2010. – № 10. – С. 26-32.

35. О формировании иммунопатологии у больных иерсиниозом / [И.В. Шестакова, Н.Д. Юшук, И.В. Андреев и др.] // *Терапевт. архив.* – 2005. – № 11. – С. 7-10.

36. Попова О.В. Особенности иммунного ответа при различных формах иерсиниоза: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / О.В. Попова. – М., 2006. – 18 с.

37. Бабаходжаев С.Н. Аллергические проявления при иер-

синиозах: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / С.Н. Бабаходжаев. – Алма-Ата, 1992. – 42 с.

38. Th1/Th2 ответ при различных вариантах течения иерсиниозной инфекции / [О.В. Попова, М.А. Фомичев, М.М. Гульятев и др.] // Дни иммунологии в Санкт-Петербурге: Медицинская иммунология: материалы IX Всероссийского научного Форума с международным участием им. акад. В.И. Иоффе. – СПб., 2005. – Т. 7. – С. 120-121.

39. Dube P.H. Protective Role of Interleukin-6 during *Yersinia enterocolitica* Infection is mediated through the modulation of inflammatory cytokines / P.H. Dube, S.A. Handley, J. Lewis // Infect. Immun. – 2004. – Vol. 72. – P. 3561-3570.

40. Ambiguous role of interleukin-12 in *Yersinia enterocolitica* infection in susceptible and resistant mouse strains / [E. Bohn, E. Schmitt, C. Bielefeldt et al.] // Infect. Immun. – 1998. – Vol. 66. – P. 2213-2220.

41. Immune responses to *Yersinia enterocolitica* in susceptible BALB/c and resistant C57BL/6 mice: an essential role for gamma interferon / [I.B. Autenrieth, M. Beer, E. Bohn et al.] // Infect. Immun. – 1994. – Vol. 62. – P. 2590-2599.

42. Попова О.В. Иммунологические аспекты развития реактивных артритов при иерсиниозной инфекции / О.В. Попова, Г.К. Шепелева, И.В. Шестакова // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 53-58.

43. Иерсиниозы / [Ющук Н.Д., Ценева Г.Я., Кареткина Г.Н., Бродов Л.Е.]. – М., 2003. – 265 с.

44. Visser L.G. Role of Yops in inhibition of phagocytosis and killing of opsonized *Yersinia enterocolitica* by human granulocytes / L.G. Visser, A. Annema, R. van Furth // Infect. Immun. – 1995. – Vol. 63. – P. 2570-2575.

45. Домашенко О.Н. Коррекция нарушений функционально-метаболической активности нейтрофилов у больных иерсиниозом / О.Н. Домашенко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 60-62.

46. Домашенко О.М. Циркулюючі імунні комплекси у хворих на генералізовану форму ерсиніозу / О.М. Домашенко // Укр. мед. альманах. – 2004. – № 5. – С. 61-63.

47. Малов И.В. Аутоиммунные процессы при затяжном течении иерсиниоза у людей / И.В. Малов // Терапевт. архив. – 1988. – Т. LX, № 11. – С. 51-54.

48. Панова Т.Н. *Yersinia enterocolitica* и щитовидная железа / Т.Н. Панова, Н.П. Погорелова // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37, №3. – С. 69-70.

49. О формировании иммунопатологии у больных иерсиниозом / [И.В. Шестакова, Н.Д. Ющук, И.В. Андреев и др.] // Терапевт. архив. – 2005. – № 11. – С. 7-10.

50. Toivanen P. Does *Yersinia* induce autoimmunity? / P. Toivanen, A. Toivanen // Int. Arch. Allergy Immunol. – 1994. – Vol. 104, N 2. – P. 107-111.

51. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія / М.А. Андрейчин, В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 372 с.

52. Ющук Н.Д. Особенности течения и отдаленные исходы генерализованной и вторично-очаговой формы иерсиниозной инфекции / Н.Д. Ющук, И.В. Шестакова // Лечащий врач. – № 11. – 2009. – С. 82-86.

53. *Yersinia*-triggered arthritis in IL-12 p40-deficient mice: relevant antigens and local expression of Toll-like receptor mRNA / [M.S. Di Genaro, D.E. Caragnelutti, D.O. Castro et al.] // Scand. J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 36, N 1. – P. 28-35.

54. Концептуальная схема патогенеза псевдотуберкулеза / И.А. Шурыгина, М.Г. Шурыгин, В.В. Малышев, И.В. Малов // Бюлл. ВЦНЦ СО РАМН. – 2005. – № 7 (45). – С. 211-220.

55. О клинике, патогенезе и лечении иерсиниоза / [Н.Д. Ющук, Г.Н. Кареткина, Л.Н. Проскурина и др.] // Клин. медицина. – 1989. – Т. 167, № 5. – С. 91-98.

56. *Yersinia pseudotuberculosis* in pigs and pig houses in Finland / [R. Laukkanen, T. Niskanen, M. Fredriksson-Ahomaa et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2003. – Vol. 529. – P. 371-373.

57. Домашенко О.М. Стан вегетативної та центральної нервової системи у хворих на ерсиніозний менингіт / О.М. Домашенко, Л.П. Растунцев, А.О. Мантула // Одеський медичний журнал. – 2003. – № 3. – С. 31-33.

58. Поражение периферической нервной системы при иерсиниозной инфекции у детей / [В.Н. Команцев, Н.В. Скрипниченко, О.В. Тихомирова и др.] // Воен.-мед. журн. – 2003. – № 2. – С. 27-29.

59. Домашенко О.Н. Иерсиниозные гепатиты: диагностика и лечение / О.Н. Домашенко // Инфекционные болезни в практике терапевта. – Харьков, 2001. – С. 79-81.

60. Шестакова И.В. Иерсиниозы: клинко-патогенетические особенности и прогнозирование исходов генерализованной и вторично-очаговой форм: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук / И.В. Шестакова. – Москва, 2009. – 48 с.

MODERN PROBLEMS OF YERSINIOSIS

O.M. Domashenko

SUMMARY. *Presents an overview of the history of the study, current data aetiology epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnostic, principles of treatment Yersiniosis.*

Key words: *yersiniosis, epidemiology, pathogenesis, clinic, treatment.*

Отримано 15.05.2012 р.

B.M. Dyky, O.Ye. Kondryn, O.Ya. Pryshliak, Z.Yu. Tkachuk

USAGE OF NUKLEX IN THERAPY OF PATIENTS WITH HEPATITIS C

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine, Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Kyiv

Usage of Nuklex for treatment of hepatitis C is accompanied by a rapid disappearance of the main clinical symptoms, improvement of health in the patients, supports normalization of cytolytic liver function in patients with minimal or moderate activity hepatitis. Based on the obtained data, it can be considered the isolate usage of Nuklex as the only antiviral drug for hepatitis C patients with low initial viral load HCV (<800,000 IU/ml) in a daily dose of 1.5 g. It is rather prospective to continue to study the efficiency of Nuklex in patients with hepatitis C with an initial high viral load HCV (>800,000 IU/ml) in complex therapy with other antiviral drugs.

Key words hepatitis C, cytolysis, viral load.

3 % of the population of the planet suffers from virus hepatitis C (HC), and every year this pathogen infected up to 3-4 million people [1, 2]. Ukraine belongs to regions with high population infected by virus HC, where only in-patient monitoring is more than 280 thousand patients of different etiology. The effectiveness of existing therapies, so called "gold standard", based on Peginterferon combined with Ribavirin in a considerable number of patients is unsatisfactory. Thus, the effectiveness of treatment in patients with HC genotypes 2 and 3 is about 80 %, while for other genotypes does not exceed 40-50 % [3]. This therapy is accompanied by the development of adverse effects in 20 % of patients who prematurely forced her to stop, and in some patients, there are contraindications for the specific therapy. So far the search for new treatments of patients with HC is still in process. The most promising direction is the use of specific drugs that affect the replication of the virus.

Among the latest trends, HC treatment search find drugs can modulate inflammatory responses and antiviral innate immunity to fight viral infections. Previously, we developed and patented by the U.S., EU, China, India, Ukraine and Eurasia technology selection of homogeneous fractions of yeast micro RNAs, which, together with antiviral activity, has anti-

inflammatory and immunomodulatory activity [4, 5, 6]. Based on the substance of this company "DP Biosel" developed and registered in Ukraine Nuklex drug with a specific antiviral effect [7].

Preparations based on yeast RNA has long used in clinical practice as immunomodulators in treatment of infectious diseases [8]. The first work on the clinical use of drugs in the treatment of yeast RNA chronic hepatitis were made in the Voronezh Medical Institute led by professor Zemskova. It was shown that the use of sodium Nukleinats as immunomodulators in the treatment of chronic hepatitis B leads to complete correction of secondary immunodeficiency and significantly improve the clinical condition of the patient [9]. However, preparations yeast RNA sodium salt characterize by great heterogeneity on molecular weight, whether proteins, polysaccharides and a large number of DNA [5]. Studies have shown that the composition includes sodium Nukleinats macromolecular transport and RNA low-molecular mono-and oligonucleotides [10]. This heterogeneous, crude drug has only immunomodulating activity and showed anti-inflammatory action.

At the same time, as shown by prolonged study of this pathology at the forefront symptoms of exacerbations is an inflammatory process of chronic hepatitis [11]. Therefore, once company 'DP Biosel' registered and introduced to market a new immunomodulator with anti-inflammatory activity of Nukleinat, he immediately drew the attention of clinicians and was used for the treatment of chronic hepatitis [12].

Substance from which produced Nuklex consists of especially pure, homogeneous 25-parts oligorybonukleotidis clean DNA, proteins and polysaccharides. As a result of temperature changes the conformation processing of oligorybonukleotidis molecules takes place, which leads to the acquisition of specific antiviral activity, stably stored for a long time [4]. Nuklex possesses membrane, anti-inflammatory action [13], stimulates the processes of

cellular metabolism, increases endogenous biosynthesis of nucleic acids, specific proteins and enzymes [7], enhances mitotic activity of bone marrow cells [14] in experimental models and in clinical practice shows a broad antiviral effect including against hepatitis C virus, even when isolated its use in patients with a low number of virus [15-18].

Its objective was to study the effectiveness of the drug Nuklex in the treatment of patients with HS and the optimal therapeutic dose.

Patients and methods

Under observation were 12 patients with hepatitis C (HC) in the phase of virus replication, aged 18 to 47 years (average age $36,8 \pm 9,37$ years), equal to 6 men and women. Most patients are urban residents (10 persons, 83.3 %). From the epidemiological history, attention is drawn blood transfusion – 4 patients (50 %), surgery – 3 (25 %), donation – 2 patients (16.68 %), all patients confirmed visiting the dentist. Absence of specific clinical symptoms do not allow clearly establish the duration of illness, but in 8 patients (66.67 %) term diagnosis of HS does not exceed three months.

The diagnosis of HS was established by ELISA blood test for the presence of markers of hepatitis C virus (HCV) and confirmed by polymerase chain reaction (PCR RNA HCV). In conducting genotyping of HCV was found that the major genotype of hepatitis C virus was the first b (1b), which is found in 6 people (50 %), genotype 3 in one patient (8.33 %) patients in other genotype of the virus is not determined. Prevail in patients with high viral load ($>800,000$ IU / ml) RNA copies NSV (8 patients, 66.7 %).

During the study, patients received no other specific antiviral treatment. Two (16.66 %) of patients in the past received antiviral therapy at the GS, and there was not obtained positive results (non-responders).

Among patients with HC were dominated by patients with moderate activity (8 persons, 66.7 %) and in 4 patients (43.3 %) identified the minimum active hepatitis. Among the studied patients with HC in both groups were found highly active hepatitis.

Depending on the treatment received, patients were divided into two groups. Patients and groups (5 persons) received treatment under the scheme 1st month – Nukleks to 1K 3 times a day, Rybaryn considering the patient's weight 5 times a day, second month – on Nuklex 1K 2 times since the third month – Nuklex to 1K 1 time a day. Patients II group (7 persons) Nuklex dose was increased twice, so they got Nuklex in 2 to three times a day, and in the first month of treatment additionally Rybaryn. In groups, patients were divided according to the criteria of hepatitis activity (indicators of cytolysis) – Group “A” – minimum activity (IA and IIA in 2 patients), “B” – moderate activity (IP – 3 patients and IIV – 5 patients) and performance viral load: group “a” – low level (Ia and Ila in 2 patients) and “B” – high viral load (John – 3 and Yves – 5 patients). Duration of treatment was six months.

To address this goal were used the following methods: general clinical examination, biochemical, virological methods (PCR RNA HCV, amount of virus in the blood), instrumental methods (ultrasound organs of abdominal cavity). Particular attention is paid to indicators of cytolysis, which characterizes the activity of hepatitis (ALT level) and viral load. There were studied parameters in the dynamics.

Statistical analysis of conducted survey results was done with statistical methods in clinical trials [19].

By the beginning of the study patients of both groups filed similar complaints of pain in right hypochondrium, joints, loss of appetite, sleep disturbance, general weakness (Table 1).

Table 1

Characteristic complaints of patients with HC in the studied groups

№	Complaints	Number of patients with HC			
		I group (n=5)		II group (n=7)	
		Abs.	%	Abs.	%
1	Headache	3	60	4	57.14
2	Pain in the right under the ribs	5	100	6	89.4
3	Decrease of appetite	5	100	6	89.4
4	Weakness	5	100	7	100
5	Sleep disorders	3	60	5	71.45
6	Nausea	3	60	5	71.45
7	Dry mucous membranes	3	60	5	71.45
8	Pain in the joints	4	80	6	89.4
9	Allergic manifestations	2	40	4	57.14
10	Haemorrhage	1	20	1	14.29
11	Weight loss	3	60	4	57.14

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

As illustrated by Table 1, significant difference claims in groups of patients with HC haven't been identified.

Duration of complaints in groups of patients under the influence of treatment also did not differ significantly in the studied groups. In all HC patients diagnosed liver enlargement, increasing of its echogenicity (according to ultrasound examination of organs of abdominal cavity). In two patients (16.66%) on the skin were found manifestations of

hemorrhagic syndrome in the form of petechiae in the injection. Manifestations and duration of objective symptoms in patients of both groups also did not differ significantly. It should be noted that among our patients were patients with signs of cirrhosis. During treatment there were not marked increase of symptoms, adverse events, disease progression. Patients of both groups are well tolerated drug, regardless of the Nuklex dose (Table 2).

Table 2

Duration of complaints in patients with HC in the studied groups

№	Complaints	Duration of complaints, days	
		I group (n=5)	II group (n=7)
1	Headache	6.04±0.32	5.22±0.27
2	Pain in the right under the ribs	9.86±0.69	8.76±0.23
3	Decrease of appetite	8.32±0.34	8.33±0.28
4	Weakness	10.45±0.51	9.68±0.48
5	Sleep disorders	7.33±0.87	8.06±0.97
6	Nausea	3.25±0.86	4.01±0.97
7	Dry mucous membranes	5.06±1.02	4.97±0.68
8	Pain in the joints	9.54±0.67	8.98±1.03
9	Allergic manifestations	3.06±0.5	2.8±0.5
10	Haemorrhage	2	2
11	Weight loss	15.9±1.98	16.7±0.89

Describing the dynamics of laboratory parameters in patients with HC we should pay attention primarily on biochemical parameters that characterize the

activity of hepatitis. Dynamics of the main biochemical parameters under the influence of treatment is reflected in Table 3.

Table 3

Dynamics of biochemical parameters in patients with HC under the influence of treatment

№	Indicators and their normal magnitude	Groups of patients			
		I group (n=5)		II group (n=7)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
1	Bilirubin common, (1.7–20.5mmol/l)	24.05±0.98	18.9±0.51	21.91±1.34	17.6±0.48
2	Bilirubin direct, (0-5 mmol/l)	5.41±0.87	2.86±0.29	10.98±0.48	3.59±0.87
3	ALT, (0.1–0.45 mmol/p·l)	1.48±1.64	0.5±0.76*	1.512±0.65	0.32±0.42*
4	AST, (0.1–0.68 mmol/p·l)	1.35±1.32	0.37±0.23	1.29±0.37	0.37±0.57
5	Protein common, (65–85 g/l)	71.5±0.59	69.1±0.47	74.0±0.81	72.96±0.34
3	Albumins, (55 – 65 %)	60.5±0.83	55.42±0.68	52.7±0.92	59.62±0.38
7	Globulins, (45–35 %)	39.5±0.76	44.58±0.82	47.3±0.3	40.38±1.24

Note: * – differences in accuracy compared to pre-treatment, P < 0.05

According to the table, under the influence of Nuklex was marked improvement of biochemical parameters in patients with HC, regardless of dose. A small number of patients do not allow demonstrating the accuracy of positive dynamics in the reduction of

activity of hepatitis. The analysis of cytolysis in patients with HC with different degrees of activity under the influence of Nuklex demonstrates clearly the dynamic effect on performance cytolysis especially in patients with moderate activity of HC (diagram 1).

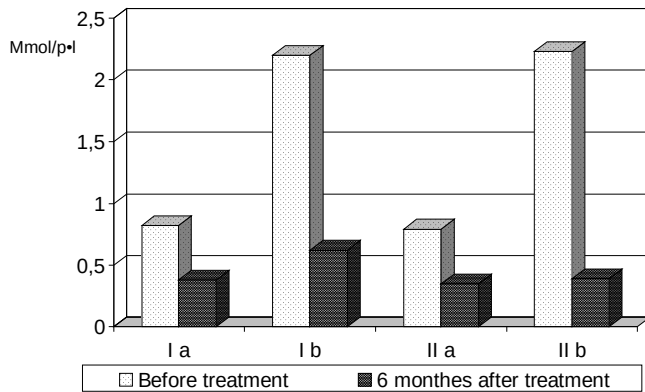


Diagram 1. Dynamics of ALT in patients with HC under the influence of treatment.

Dynamics of cytolysis in patients with HC with moderate activity more pronounced in patients taking Nuklex at a dose of 1.5 g per day (IIb group), indicating a lack of toxic effects of the drug and of higher anti-inflammatory effect of Nuklex with this dosage. It should be noted that normalization of biochemical parameters in patients with HC with moderate activity was advancing from the second week of treatment and remained stable for six months.

Dynamics of viral load averages under the influence of treatment of Nuklex also not reliably reflect the effect of the drug on the virus of hepatitis C. However, the antiviral effect of using Nuklex depending on the initial viral load in patients with HC is clearly depicted in diagram 2.

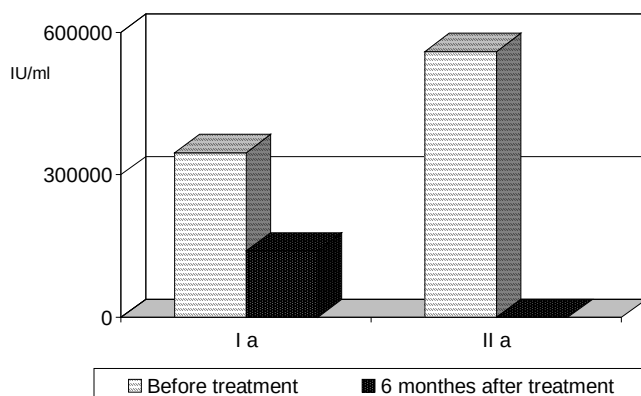


Diagram 2. Dynamics of viral load in patients with HC under the influence of treatment.

According to diagram 2 in patients with low initial viral load after six months of Nuklex use in a daily

dose of 0.75 g per day (group Ia) observed significant reduction in the concentration of virus in the blood. When applying of Nuklex dose 1.5 g per day (group IIa) from three months after starting treatment of HC virus is not determined in the blood.

Dynamics of viral load in patients with HC with a high initial level of virus concentration (group Ic and IIc) under the influence of treatment demonstrating lack of effect using only Nuklex for such patients. It was received an early positive response when used together with Nuklex and Rybaryn in the first month of treatment, even in patients – non-responders (average concentration of HCV RNA decreased from 9.59×10^6 to 1.06×10^5 IU/ml). However, further isolation of Nuklex use in patients of these groups was accompanied by fluctuations in the concentration of the virus and not led to its fair decrease (final concentration RNA HCV 1.029×10^6 IU/ml).

Thus, the dynamics of biochemical parameters and viral load can be used to offer Nuklex isolation for treatment of HC with low viral load in a dose of 1.5 g per day. Obtained in the course of the study results are not convincing enough to recommend the use of Nuklex as the only antiviral drug in patients with HC with a high concentration of virus in the blood. However, there is a need in an additional study in use of Nuklex in the treatment with other antiviral drugs, due to its pronounced anti-inflammatory and immunomodulatory effects.

Conclusions

1. Usage of Nuklex for treatment of hepatitis C is accompanied by a rapid disappearance of the main clinical symptoms, improvement of health in the patients, supports normalization of cytolytic liver function in patients with minimal or moderate activity hepatitis.

2. Based on the obtained data, it can be considered the isolate usage of Nuklex as the only antiviral drug for hepatitis C patients with low initial viral load HCV ($<800,000$ IU/ml) in a daily dose of 1.5 g.

3. It is rather prospective to continue to study the efficiency of Nuklex in patients with hepatitis C with an initial high viral load HCV ($>800,000$ IU/ml) in complex therapy with other antiviral drugs.

Literature

1. Hepatitis C – global prevalence (update). – Weekly Epidemiol. Rec. – 1999. – Vol. 74. – P. 425-427.
2. Shetty K., Wu G.Y.D. Chronic Viral Hepatitis: diagnosis and therapeutics. – Humana Press, 2009. – 503 p.
3. McHutchison J.G. Understanding hepatitis C // Am. J. Manag. Care. – 2004. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. S21-S29.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. Tkachuk Z. Multiantivirus compound, composition and method of treatment of virus diseases. U.S. Patent Application. – 2011. – Bulletin N.13, 046 – 240. – P. 57.
5. Tkachuk Z. Compound, composition and method for treatment of inflammatory and inflammatory-related disorders. – United States Patent # US 6,737,271. May 18, 2004.
6. Tkachuk Z. Method of treating inflammatory diseases and related disorders and method of improving the level of blood using the purified yeast RNA. Patent number 66,416. Bulletin number 5, 2004.
7. Nukleks: instruction for medical usage of drug / Approved 01.09. 2010 Order of MOE of Ukraine № 752.
8. Zemskov A. Immunocorrecting nucleic drugs and their clinical application / A. Zemskov, V. Perederiy, V. Zemskov. – Kyiv: Health, 1994. – 232 p.
9. Tkachuk Z., Tkachuk L., Tkachuk V. Study of anti-inflammatory action of drugs of nucleic acids on platelet aggregation model / / Bulletin. Pharmacology and Pharmacy. – 2010. – № 5 – P. 44-48.
10. Sotska Y. Clinical features of chronic of non-calculous cholecystitis, connected with virus chronic hepatitis C with low level of activity // Ukr. Medical almanach – 2007. – T. 10, № 6. – P. 151-153.
11. Shapovalova I. Level of pro- and antiphlogistic cytokine in blood of patients with chronic toxic hepatitis, combined with chronic non-calculous cholecystitis and adiposity during conventional treatment // Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology: collection of scientific works – Kyiv, Lugansk- 2010. – Issue 2 (98). – P. 298-308.
12. Tkachuk Z., Tkachuk L., Tkachuk V. Study of membranostabilizational and antiphlogistic action of yeast RNA in vivo and vitro. Biopolimer and cell. – 2006. №2. – P. 109-116.
13. Tkachuk Z., Yakovenko T. Influence of yeast RNA drugs on proliferation of stem cells of marrow of mice during syngeneic transplantation // 2006. – № 12. – P. 161-166.
14. Porva Y., Tkachuk Z., Rybalko S. Antivirus activity of nukleks drug during cell model of virus // Bulletin of pharmacology. – 2010. – №9. – P. 10-16.
15. Tkachuk Z. Clinical use of antiviral effect of yeast RNA and features of the mechanism of action // Sepsis, 2011; 4(1), pp. 142.
16. Increasing of effectiveness of complex treatment of patients with hepatitis C and HIV-virus during the usage of antivirus drug

nukleks / Dykyi B., Tkachuk Z., Pryshlyak O., Hryzhak I, Kondryn O., Vaskul N. // Materials of national scientific-practical conference with international participation and plenum of Association of infectionists of Ukraine 'Difficulties of diagnosis and therapy of infection diseases' (19-20 May 2011, Sumy). – Ternopil. – TSMU, Ukrmedknyha. -2011 p. – P. 17-18.

17. Dykyi B., Tkachuk Z., Vaskul N., Kondryn O., Pryshlyak O. Treatment patients with hepatitis C using Nuklex // Sepsis, 2011; 4(1), pp. 103.

18. Statistical methods in medical and biological examinations with usage of Excel / Lapych S, Chubenko A., Babych P. – Kiev «Morion» – 2000. – 320 p.

ЗАСТОСУВАННЯ НУКЛЕКСУ В ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ С

Б.М. Дикий, О.Є. Кондрин, О.Я. Пришляк, З.Ю. Ткачук

РЕЗЮМЕ. Встановлено, що використання нуклексу для лікування хворих на гепатит С супроводжується швидким зникненням основних клінічних симптомів, поліпшенням стану здоров'я, підтримує нормалізацію цитолітичної функції печінки, передусім у пацієнтів з мінімальною або помірною активністю гепатиту. На підставі отриманих даних можна вважати доцільним використання нуклексу у хворих з низьким початковим рівнем навантаження HCV (<800 000 МО/мл) у добовій дозі 1,5 г. Досить перспективним видається продовження вивчення ефективності нуклексу в пацієнтів з гепатитом С з початковим високим навантаженням HCV (>800 000 МО/мл) у комплексній терапії з іншими противірусними препаратами.

Ключові слова: гепатит С, цитоліз, вірусне навантаження.

Отримано 28.02.2012 р.

© Когутич А.І., 2012

УДК 616.36-002.2-578.891+616.24-002.2-007.272+615.835:551.584.65

А.І. Когутич

ВПЛИВ ГАЛОАЕРОЗОЛЬТЕРАПІЇ ТА ЇЇ КОМБІНАЦІЇ З АМІКСИНОМ НА ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С І ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

УжНУ, НПО «Реабілітація» МОЗ України, Ужгород

Обстежено 73 хворих, з них 16 – на хронічний гепатит С (ХГС), які не отримували аміксин, 18 – ХГС, що отримували аміксин, 19 – ХГС на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), 20 – на ХОЗЛ до і після лікування галоаерозольтерапією (ГАТ) і 26 здорових осіб. Встановлено підвищення активності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і пригнічення антиоксидантного захисту (АОЗ) у всіх досліджуваних групах порівняно зі здоровими особами. Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у всіх групах хворих подібні.

ГАТ приводить до зменшення активності ПОЛ, підвищення АОЗ у обстежених хворих. Не встановлено вірогідних відмінностей у впливі ГАТ у комбінації з аміксином порівняно з впливом самої ГАТ на систему ПОЛ-АОЗ.

Ключові слова: хронічний гепатит С, хронічне обструктивне захворювання легень, галоаерозоль-терапія, перекисне окислення ліпідів.

Значне поширення хронічних парентеральних вірусних гепатитів, особливо гепатиту С (ХГС) [1, 2], та хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) [3, 4], їх часте поєднання [5] вимагають подальшого вивчення патогенезу цих захворювань. Розуміння окремих аспектів патогенезу хронічних захворювань на сучасному рівні неможливе без знання ролі метаболічних механізмів, зокрема в системі ПОЛ-АОЗ, які становлять основу багатьох патологічних реакцій організму людини [6].

Мета роботи – порівняти вплив ГАТ у комбінації з аміксином на систему ПОЛ-АОЗ у хворих на ХГС з впливом ГАТ у хворих на ХГС і ХОЗЛ.

Пацієнти і методи

Обстежено 73 хворих, з них 16 пацієнтів на ХГС, які не отримували аміксин (1-а група), 18 – ХГС, що отри-

мували аміксин (2-а група), 19 – ХГС на тлі ХОЗЛ (3-я група) і 20 – на ХОЗЛ легкого та середньотяжкого ступеня (4-а група), які проходили курс лікування в НПО «Реабілітація». Лікування в НПО «Реабілітація» проводилось ГАТ, в основі якої є використання високодисперсного середовища кам'яної солі. Хворий знаходиться в такому середовищі щодня протягом 50-60 хвилин. Таких сеансів він отримує 18-20, попередньо пройшовши 1-2 адаптаційні сеанси. Дослідження проводились до і після лікування. Стан системи ПОЛ-АОЗ визначали за величиною ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югат (ДК), кетодієнових кон'югат (КД), малонового діальдегіду (МДА) та активністю супероксиддисмутази (СОД), яка є основною в АОЗ [7].

За всіма показниками системи ПОЛ-АОЗ була обстежена група практично здорових осіб (26 людей – контрольна група).

Результати досліджень та їх обговорення

Результати обстеження стану та динаміки перекисного окислення ліпідів у досліджуваних хворих до і після лікування ГАТ наведені в таблиці 1.

При порівнянні показників системи ПОЛ-АОЗ у групах хворих до лікування з такими у здорових осіб виявлені порушення більшості з них. Встановлено, що в усіх групах досліджуваних хворих величини ІПЗ (субстрат процесів ПОЛ) та ДК (первинних продуктів ПОЛ) [7] вірогідно є більшими за такі у контрольній групі. Вірогідних відмінностей у величині цих показників при порівнянні між групами хворих не встановлено, хоча величина ІПЗ є найбільшою у 3-й групі хворих, а ДК – у 1-й і 2-й групах. Вторинні продукти ПОЛ – кетодієни та зв'язані з ними триєни – мають виражену токсичну дію і можуть служити маркером ендогенної інтоксикації [7]. Величина КД вірогідно більша у 1-й, 3-й,

Таблиця 1

Показники системи ПОЛ-АОЗ в обстежених хворих ($M \pm m$)

Показник	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5
ІПЗ	1,23 ± 0,05	1,18 ± 0,04	1,21 ± 0,06	1,19 ± 0,05	1,20 ± 0,05
КД	0,85 ± 0,03	0,82 ± 0,02	0,84 ± 0,04	0,83 ± 0,03	0,84 ± 0,03
КД ₁	0,78 ± 0,02	0,75 ± 0,02	0,77 ± 0,03	0,76 ± 0,02	0,77 ± 0,02
КД ₂	0,72 ± 0,02	0,70 ± 0,02	0,71 ± 0,03	0,70 ± 0,02	0,71 ± 0,02
КД ₃	0,68 ± 0,02	0,65 ± 0,02	0,67 ± 0,03	0,66 ± 0,02	0,67 ± 0,02
КД ₄	0,62 ± 0,02	0,60 ± 0,02	0,61 ± 0,03	0,60 ± 0,02	0,61 ± 0,02
КД ₅	0,58 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,57 ± 0,03	0,56 ± 0,02	0,57 ± 0,02
КД ₆	0,52 ± 0,02	0,50 ± 0,02	0,51 ± 0,03	0,50 ± 0,02	0,51 ± 0,02
КД ₇	0,48 ± 0,02	0,45 ± 0,02	0,47 ± 0,03	0,46 ± 0,02	0,47 ± 0,02
КД ₈	0,42 ± 0,02	0,40 ± 0,02	0,41 ± 0,03	0,40 ± 0,02	0,41 ± 0,02
КД ₉	0,38 ± 0,02	0,35 ± 0,02	0,37 ± 0,03	0,36 ± 0,02	0,37 ± 0,02
КД ₁₀	0,32 ± 0,02	0,30 ± 0,02	0,31 ± 0,03	0,30 ± 0,02	0,31 ± 0,02
КД ₁₁	0,28 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,27 ± 0,02
КД ₁₂	0,22 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,21 ± 0,02
КД ₁₃	0,18 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,17 ± 0,02
КД ₁₄	0,12 ± 0,02	0,10 ± 0,02	0,11 ± 0,03	0,10 ± 0,02	0,11 ± 0,02
КД ₁₅	0,08 ± 0,02	0,05 ± 0,02	0,07 ± 0,03	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,02
КД ₁₆	0,02 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,01 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,01 ± 0,02
КД ₁₇	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₁₈	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₁₉	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₂₀	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₂₁	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₂₂	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₂₃	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₂₄	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₂₅	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₂₆	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₂₇	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₂₈	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₂₉	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₃₀	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₃₁	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₃₂	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₃₃	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₃₄	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₃₅	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₃₆	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₃₇	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₃₈	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₃₉	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₄₀	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₄₁	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₄₂	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₄₃	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₄₄	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₄₅	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₄₆	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₄₇	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₄₈	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₄₉	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₅₀	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₅₁	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₅₂	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₅₃	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₅₄	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₅₅	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₅₆	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₅₇	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₅₈	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₅₉	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₆₀	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₆₁	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₆₂	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₆₃	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₆₄	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₆₅	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₆₆	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₆₇	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₆₈	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₆₉	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₇₀	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₇₁	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₇₂	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₇₃	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₇₄	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₇₅	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₇₆	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₇₇	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₇₈	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₇₉	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₈₀	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₈₁	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₈₂	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₈₃	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₈₄	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₈₅	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₈₆	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₈₇	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₈₈	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₈₉	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₉₀	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₉₁	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₉₂	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₉₃	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₉₄	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₉₅	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₉₆	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₉₇	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₉₈	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₉₉	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02
КД ₁₀₀	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,02

Примітки: * – вірогідна різниця між досліджуваною групою та нормою; ¹ – між 1-ю та іншими групами; ² – між 2-ю та іншими групами; ³ – між 3-ю та іншими групами; ⁴ – між 4-ю та іншими групами; ⁵ – між всіма хворими на ХГС та іншими групами.

4-й групі хворих, а у 2-й групі хворих має виражену тенденцію до такого – $(0,76 \pm 0,07)$ од.оп.г/мл, ($p < 0,1$) порівняно із здоровими особами. Вірогідних відмінностей у порівнянні цих величин між групами хворих не виявлено.

Величина МДА у групах досліджуваних хворих не мала вірогідної відмінності від такої у здорових осіб.

Величина СОД вірогідно менша за таку у здорових осіб у всіх групах обстежених хворих і не має суттєвої відмінності при порівнянні її між окремими групами хворих.

Виявлені зміни у показниках досліджуваних груп хворих свідчать про активацію процесів ПОЛ та виснаження системи антиоксидантного захисту. Встановлені подібні зміни у досліджуваних групах хворих підтверджують положення про те, що порушення в системі ПОЛ-АОЗ є універсальними механізмами пошкодження клітин [6]. Незалежно від локалізації хронічного процесу в організмі людини у відповідь на пошкоджуючі агенти подібні процеси активації ПОЛ на початковому етапі мають позитивний характер. Висока активність процесів ПОЛ вимагає адекватну, підвищену реакцію з боку АОЗ [6, 8]. При хронічних захворюваннях спостерігається поступове виснаження системи АОЗ, що призводить до накопичення продуктів ПОЛ та поглиблення патологічного стану [9-11]. Саме такі зміни ми спостерігаємо у досліджуваних нами хворих: збільшення величини ІПЗ, КД, ДК та зменшення активності СОД.

Після лікування хворих ГАТ спостерігаються позитивні зміни у системі ПОЛ-АОЗ. При дослідженні процесів ПОЛ після лікування вірогідно зменшилась величина ІПЗ, ДК, КД у 4-й групі хворих, МДА у 1-й і 2-й групах. Вірогідне зменшення цих же показників були виявлені в об'єднаній групі хворих на ХГС. Інші показники мали лише тенденції до таких змін. Слід відмітити, що після лікування ГАТ більшість показників активності ПОЛ не мали вірогідних відмінностей від здорових осіб.

Активність СОД після лікування вірогідно збільшилась у всіх групах досліджуваних хворих до норми.

Висновки

1. У хворих на ХГС, ХГС на тлі ХОЗЛ і лише на ХОЗЛ спостерігаються подібні зміни у системі ПОЛ-АОЗ, що полягають в активації процесів ПОЛ і пригніченні АОЗ.

2. ГАТ призводить до нормалізації системи ПОЛ-АОЗ: зменшує активність процесів ПОЛ і підвищує активність АОЗ.

3. Лікування хворих на ХГС і ХОЗЛ методом ГАТ і ГАТ у комбінації з аміксином мають подібну дію на систему ПОЛ-АОЗ.

Література

1. Вірусні гепатити і рак печінки / М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконь, В.С. Копча. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 188 с.
2. Гепатит С в Україні: епідеміологічні аспекти проблеми / [А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева и др.] // Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 53-63.
3. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Состояние проблемы Респираторная медицина : Руководство / А.Г. Чучалин. – М. : Гэотар-Медиа, 2007. – Том (часть) 1. – 800 с.
4. Celli B.R. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / B.R. Celli, P.J. Barnes // Eur. Respir. J. – 2007. – N 29. – P. 1224-1238.
5. Гураль А.Л. Сучасний стан проблеми вірусних гепатитів в Україні / А.Л. Гураль, В.Р. Шагінян, Т.А. Сергеева // Сімейна медицина. – 2006. – № 1. – С. 14-16.
6. Гончарук Є.Г. Вільнорадикальне окислення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля (огляд літератури та власні дослідження) / Є.Г. Гончарук, М.М. Коршун // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, №1. – С. 131-147.
7. Юдакова О.В. Интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность, уровень молекул средней массы как показатели эндогенной интоксикации при распространенном перитоните / О.В. Юдакова, Е.В. Григорьев // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 10. – С. 20-22.
8. Чабан Т.В. Активність процесів перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи та інтерферогенезу у хворих на хронічний гепатит С / Т.В. Чабан // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2007. – Вип. 31. – С. 51-55.
9. Нікітін Є.В. Вміст ІЛ-8, стан антиоксидантної системи та їх зв'язок з процесами фіброзоутворення у хворих на хронічний гепатит С / Є.В. Нікітін, Т.В. Чабан // Гепатологія. – 2008. – № 2. – С. 48-53.
10. Пентюк Н.О. Оксидативний стрес та інсулінорезистентність у пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією: зв'язок з генотипом вірусу, стеатозом та фіброзом / Н.О. Пентюк, Н.В. Харченко, В.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 3 (41). – С. 25-29.

11. Adams L.A. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo // Postgrad. Med. J. – 2006. – N 82. – P. 315-322.

ROCK SALT MICROCLIMATOTHERAPY INFLUENCE AND ITS COMBINATION WITH AMIXIN ON LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A.I. Kohutych

SUMMARY. *The 73 patients including 16 patients with chronic hepatitis C, 16 patients with chronic hepatitis C (CHC), who did not obtain Amixsin 18 – CHC who obtain Amixsin, 19 – CHC against chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 20 – with COPD before and after treatment of the rock salt microclimatotherapy (RSMT) and 26 healthy person are observed. It is found that in all investigated groups the increasing activity of lipid peroxidation (LPO) and inhibition of antioxidant protection (AOP) compared with healthy individuals takes place.*

The violation in the system LPO-AOP in all groups of patients are similar. The RSMT leads to decreasing activity of POL and increase antioxidant protection for all observed patients. For investigated patients any probable differences in the effects of the RSMT in combination with Amixin compared to the influence of the RSMT on the system LPO-AOP were not found.

Key words: *chronic hepatitis C, chronic lungs disease, rock salt microclimatotherapy, lipid peroxidation.*

Отримано 4.05.2012 р.

О.О. Фурик, О.В. Рябоконт

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ЗМІН ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ТА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ В ІЗ СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ АЛКОГОЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ

Запорізький державний медичний університет

Встановлено, що гострий гепатит В у хворих із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки характеризується більш вираженим дисбалансом цитокінового статусу за рахунок нижчого рівня інтерлейкіну-2 й вищого вмісту інтерлейкіну-8, а також найвищими показниками вмісту нітритів, спонтанної окисної модифікації білків крові та найнижчим вмістом L-аргініну в сироватці крові в динаміці захворювання, порівняно з пацієнтами без цього супутнього фактору. У період реконвалесценції зазначені зміни у хворих на гострий гепатит В із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки поєднуються з вищим рівнем цитолізу печінкових клітин, частішою циркуляцією в крові HBsAg та меншою частотою сероконверсії з появою anti-HBeAg.

Ключові слова: гострий гепатит В, алкогольне ураження печінки, цитокіни, прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз.

Гепатит В (ГВ) залишається однією з найважливіших проблем сучасної інфектології [1, 2]. Багаторічне вивчення епідеміологічних особливостей цієї інфекції, розробка профілактичних програм з впровадженням вакцинації не дали змогу ліквідувати хворобу [3]. Щорічно первинно інфікуються HBV більше 50 млн і приблизно 2 млн людей вмирають від захворювань печінки, пов'язаних з цією інфекцією [4], а серед усіх причин смертності HBV займає 10-те місце у світі [5]. ГВ небезпечний можливістю розвитку тяжких форм та трансформацією в хронічний у 10-15 % хворих [6].

На перебіг гострого ГВ та його наслідки може впливати низка факторів, зокрема коінфікування іншими вірусами гепатитів, наявність супутніх уражень печінки невірусного ґенезу. Серед комбінованих уражень печінки особлива увага на сьогодні приділяється вірусно-алкогольним [7].

Відомо, що тривале вживання алкоголю призводить до різних порушень структури та функцій печінки, що представлені стеатозом, стеатогепатитом або навіть цирозом печінки [8]. Доведено негативний вплив алкоголю на перебіг хронічного ГВ, що полягає в пришвидшенні темпів прогресування захворювання з формуванням цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [9].

Провідну роль в патогенезі багатьох захворювань печінки відіграють імунні реакції, зокрема зрушення в цитокіновому балансі, оскільки саме цитокіни беруть безпосередню участь у розвитку запалення, адекватної імунної відповіді та регенерації печінки [10]. Дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга є ключовою ланкою імунних порушень при захворюваннях печінки, а незбалансованість продукції цитокінів Т-хелперами 1-го і 2-го типів відіграє важливу роль в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні HBV-інфекції [11]. На сьогодні до кінця не з'ясовані механізми вірусно-алкогольних уражень печінки, а в сучасній літературі представлені поодинокі роботи щодо ролі цитокінів при алкогольному ураженні печінки [12-14].

Відомо, що ефективність імунної відповіді організму тісно пов'язана з функціональним станом оксидантної та антиоксидантної систем [15]. Розвиток окисного стресу, обумовлений порушенням прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, призводить до генерації активних форм кисню, що пошкоджують клітинні мембрани та тісно пов'язані з безліччю патологічних змін в організмі [16-18].

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню ГВ, клініко-патогенетична роль змін цитокінового статусу та показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на гострий ГВ із наявністю супутнього алкогольного

ураження печінки залишаються недостатньо визначеними.

Мета роботи – визначити особливості змін цитокінового статусу та прооксидантно–антиоксидантного гомеостазу у хворих на гострий гепатит В із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки в динаміці захворювання.

Пацієнти і методи

Під спостереженням було 64 хворих на гострий ГВ, які проходили лікування у відділенні вірусних гепатитів № 2 Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Вік хворих від 18 до 67 років (чоловіків – 36, жінок – 28). У 29 (45,3 %) пацієнтів діагностовано тяжкий, у 35 (54,7 %) – середньотяжкий перебіг захворювання. Діагноз гострого ГВ встановлено за результатами клініко-епідеміологічних, біохімічних, інструментальних досліджень, підтверджено виявленням в крові відповідних маркерів (HBsAg, HBeAg, IgM anti-HBcor, HBV-DNA). Маркери інших вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції були негативні. Всі хворі були включені в дослідження за випадковою ознакою та за інформованою згодою пацієнта.

Методом імуоферментного аналізу визначали вміст у сироватці крові інтерлейкінів (ІЛ), а саме ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, туморнекротичного фактору альфа (TNF- α) (Bender Med Systems, Австрія) та IgG anti-HBeAg (Вектор Бест, Новосибірськ). Спектрофотометричним методом досліджували вміст у сироватці крові нітритів, що є стабільними метаболітами оксиду азоту, каталази, окисної модифікації білків крові, а саме альдегідфенілгідразонів (АФГ) і кетондинітрофенілгідразонів (КФГ). Хроматографічним методом визначали вміст L-аргініну у сироватці крові. Всі дослідження за період спостереження проводили двічі: при ушпиталенні хворих (період розпалу захворювання) та на момент виписки зі стаціонару (період реконвалесценції). Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Усі спеціальні лабораторні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

При формуванні груп користувались класифікацією вживання алкогольних напоїв з урахуванням періодичності і дози спожитого алкоголю [19]. Хворі на гострий ГВ були розділені на групи: I група – 22 пацієнти з супутнім алкогольним ураженням печінки; II група – 42 хворих без супутнього ураження. Всі пацієнти одержували традиційну базисну терапію.

Отримані результати досліджень статистично опрацьовані з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб у програмі «STATISTICA® for Windows 6.0». Обчислювали середні значення (M), середні помилки середньої арифметич-

ної (m). Для оцінки достовірності різниці кількісних ознак між двома незалежними вибірками застосовували критерій Манна-Уїтні, між залежними вибірками – критерій Вілкоксона; між якісними ознаками – метод χ^2 . Для оцінки міри зв'язку між ознаками використовували метод рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнту кореляції (r).

Результати досліджень та їх обговорення

При аналізі клініко-біохімічних даних виявлено, що у хворих обох груп мав місце продромальний період тривалістю в середньому ($5,8 \pm 0,5$) доби. У більшості пацієнтів варіант перебігу продрому був змішаним (54,5 і 57,1 % відповідно у пацієнтів I і II групи), переважали диспепсичні (72,7 і 69,0 %) і астено-вегетативні (50,0 і 39,3 %) прояви, рідше реєструвалися грипоподібні (22,7 і 31,0 %) й артралгічні ознаки (22,7 і 23,8 %). У 4 (9,5 %) хворих II групи в продромальному періоді реєструвався уртикарний висип. При госпіталізації пацієнти скаржились на слабкість (86,4 і 83,3 %), зниження апетиту (63,6 і 69,6 %), нудоту (13,6 і 28,6 %), тяжкість у правому підребер'ї (22,7 і 14,3 %). Проте лише у хворих I групи, які мали супутнє алкогольне ураження печінки, були відзначені геморагічні прояви (3; 13,6 %) та свербіж шкіри (2; 9,1 %).

За результатами УЗ-дослідження в розпал захворювання у пацієнтів I групи частіше ($\chi^2=5,15$, $p<0,05$), ніж у пацієнтів II групи, реєструвалося збільшення розмірів печінки: у 21 (95,4 %) проти 30 (71,4 %) відповідно; ознаки гепатомегалії у хворих на гострий ГВ із супутнім алкогольним ураженням печінки частіше ($\chi^2=21,28$, $p<0,01$), ніж у пацієнтів II групи, поєднувалися з ознаками дифузного підвищення ехогенності паренхіми печінки: у 15 (68,2 %) проти 5 (11,9 %) хворих. До того ж, у пацієнтів I групи частіше ($\chi^2=5,39$, $p<0,05$), ніж у хворих II групи, відзначено збільшення розмірів селезінки: у 14 (63,6 %) проти 14 (33,3 %) пацієнтів відповідно. Крім того, лише у 8 (36,4 %) хворих I групи в розпал захворювання мали місце ознаки транзиторної портальної гіпертензії, що проявилася розширенням селезінкової вени.

У період розпалу гострого ГВ середні показники основних біохімічних параметрів хворих I групи мали тенденцію до більш високих, проте статистично не відрізнялися ($p>0,05$) від відповідних параметрів хворих II групи: вміст загального білірубіну склав ($185,2 \pm 12,8$) і ($164,7 \pm 7,8$) мкмоль/л, активність АлАТ в сироватці крові ($9,6 \pm 0,4$) і ($9,2 \pm 0,3$) ммоль/(год $\times$ л) відповідно. Аналіз маркер-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ного профілю показав, що у всіх хворих на гострий ГВ позитивними були HBsAg, IgM anti-HBcor, при цьому частота виявлення HBeAg не відрізнялася в обох досліджуваних групах: у 13 (59,1 %) хворих I групи й у 19 (45,0 %) пацієнтів II групи.

Аналіз результатів дослідження параметрів цитокінового статусу хворих на гострий ГВ у періоді розпалу захворювання продемонстрував, що вміст у сироватці крові ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 та TNF- α у пацієнтів як із супутнім алкогольним ураженням

печінки, так й без цього супутнього фактору перевищували ($p < 0,05-0,01$) показники здорових людей. Проте порівняння вмісту цих цитокінів у сироватці крові пацієнтів I та II груп продемонструвало, що вміст ІЛ-2 в сироватці крові хворих на гострий ГВ із супутнім алкогольним ураженням печінки був нижче ($p < 0,05$), ніж у хворих без цього супутнього фактору. Вміст ІЛ-8 в сироватці крові хворих I групи був, навпаки, вищим ($p < 0,01$) за аналогічний показник пацієнтів II групи (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на гострий ГВ в динаміці захворювання залежно від супутнього хронічного алкогольного ураження печінки ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі на гострий ГВ (n=64)			
		I група (n= 22)		II група (n= 42)	
		при ушпиталенні	при виписці	при ушпиталенні	при виписці
ІЛ-2, пк/мл	4,59 $\pm$ 0,83	6,73 $\pm$ 0,60* ..	3,13 $\pm$ 0,57** ...	11,05 $\pm$ 1,53*	6,64 $\pm$ 0,80* ...
TNF- α , пк/мл	2,95 $\pm$ 0,12	3,67 $\pm$ 0,34*	1,83 $\pm$ 0,23* ...	3,96 $\pm$ 0,20*	3,73 $\pm$ 0,18*
ІЛ-6, пк/мл	0,73 $\pm$ 0,10	1,20 $\pm$ 0,11*	2,04 $\pm$ 0,14* ...	1,06 $\pm$ 0,08*	0,69 $\pm$ 0,04***
ІЛ-8, пк/мл	1,13 $\pm$ 0,06	7,29 $\pm$ 0,68* ..	2,35 $\pm$ 0,03* ...	5,83 $\pm$ 0,25*	1,90 $\pm$ 0,15***

Примітки: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05$); ** – порівняно з показниками пацієнтів II групи ($p < 0,05$); *** – порівняно з показниками при ушпиталенні ($p < 0,05-0,001$).

Зміни в цитокіновому статусі у хворих на гострий ГВ чітко поєднувалися зі зрушеннями в показниках прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Так, вміст у сироватці крові показників спонтанної ОМБ та нітритів був вищим, а вміст каталази нижчим ($p < 0,05-0,001$) у хворих як із су-

путнім алкогольним ураженням печінки, так й без цього супутнього фактору, порівняно зі здоровими людьми. Проте порівняння цих параметрів показало, що вміст нітритів та показника АФГ ОМБ сироватці крові хворих I групи були вищими ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів II групи (табл. 2).

Таблиця 2

Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та вміст L-аргініну в сироватці крові в динаміці захворювання залежно від супутнього хронічного алкогольного ураження печінки ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі на гострий ГВ (n=64)			
		I група (n=22)		II група (n=42)	
		при ушпиталенні	при виписці	при ушпиталенні	при виписці
L-аргінін (мкмоль/л)	26,70 $\pm$ 2,50	20,50 $\pm$ 1,37* ..	17,10 $\pm$ 1,16* ..	33,50 $\pm$ 2,09*	29,75 $\pm$ 2,48
Нітрити (мкмоль/л)	20,90 $\pm$ 3,17	62,36 $\pm$ 6,19* ..	62,00 $\pm$ 5,16* ..	39,00 $\pm$ 2,42*	23,54 $\pm$ 3,23***
АФГ ОМБ спонтанна, ум.од./г білка	2,01 $\pm$ 0,17	3,41 $\pm$ 0,37* ..	2,66 $\pm$ 0,21* ..	2,37 $\pm$ 0,13*	2,03 $\pm$ 0,22
КФГ ОМБ спонтанна, ум.од./г білка	1,64 $\pm$ 0,11	2,14 $\pm$ 0,18*	2,08 $\pm$ 0,15* ..	1,80 $\pm$ 0,15	1,55 $\pm$ 0,23
Каталаза, мккат/мг білка	31,97 $\pm$ 2,70	21,92 $\pm$ 1,87*	34,80 $\pm$ 2,68***	23,49 $\pm$ 2,80*	30,92 $\pm$ 3,80

Примітки: * – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05-0,001$); ** – порівняно з показниками пацієнтів II групи ($p < 0,05-0,001$); *** – порівняно з показниками при ушпиталенні ($p < 0,05-0,001$).

Зазначені зміни показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в бік активації вільнорадикального окислення поєднувалися зі змінами вмісту L-аргініну в сироватці крові, які мали різноспрямований характер у пацієнтів різних груп. Вміст L-аргініну в сироватці крові хворих на гострий ГВ із супутнім алкогольним ураженням печінки виявився нижчим ($p < 0,05$) за аналогічний показник здорових людей. У пацієнтів II групи вміст L-аргініну в сироватці крові був навпаки вищим ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб (табл. 2).

Аналіз змін параметрів цитокінового статусу та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу дав змогу зареєструвати певні відмінності динаміки параметрів, що вивчаються, у хворих на гострий ГВ залежно від наявності супутнього хронічного алкогольного ураження печінки. Період реконвалесценції супроводжувався зниженням ($p < 0,05-0,01$) вмісту досліджуваних цитокінів у сироватці крові хворих обох груп, порівняно з відповідними показниками в період розпаду гострого ГВ. Проте порівняльний аналіз показав, що у хворих I групи вміст ІЛ-2 в сироватці крові залишався нижче ($p < 0,05$), а вміст ІЛ-8 вище ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів II групи. До того ж, на момент виписки зі стаціонару вміст ІЛ-2 у хворих із супутнім алкогольним ураженням печінки значно знизився й мав тенденцію до нижчого рівня ($p > 0,05$) за аналогічний показник здорових людей. У хворих без супутнього ураження печінки (II група), на відміну від хворих I групи, в періоді реконвалесценції відзначено нормалізацію вмісту протизапальних цитокінів при збереженні підвищеного, порівняно зі здоровими людьми, вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові (табл. 1).

Період реконвалесценції у хворих на гострий ГВ без супутнього ураження печінки (II група) супроводжувався зниженням ($p < 0,05-0,01$) АФГ і КФГ спонтанної ОМБ крові та підвищенням ($p < 0,01$) активності каталази, при цьому зазначені показники на момент виписки цих хворих зі стаціонару не відрізнялися ($p > 0,05$) від аналогічних параметрів здорових людей. На відміну від хворих II групи, у хворих із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки (I група) показники АФГ і КФГ спонтанної ОМБ крові мали лише тенденцію до відновлення ($p > 0,05$) в динаміці захворювання й залишалися вірогідно вищими ($p < 0,05-0,01$) за аналогічні показники здорових людей. До того ж, у хворих I групи в динаміці практично незмінним залишався вміст нітритів у сироватці крові, що поєднувалося з триваючим зни-

женням вмісту L-аргініну в сироватці крові. Порівняльний аналіз показав, що на момент виписки зі стаціонару у хворих I групи вміст нітритів, АФГ і КФГ ОМБ крові був вище ($p < 0,01$), а вміст L-аргініну нижче ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів II групи (табл. 2).

Виявлений в нашому дослідженні дисбаланс цитокінового статусу та показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що зберігається у хворих на гострий ГВ із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки й в періоді реконвалесценції, на нашу думку, відіграє певну роль в затримці видужання цих хворих. Це підтверджується триваючим більш вираженим синдромом цитолізу печінкових клітин в цей період. В реконвалесценцію на тлі нормалізації рівня загального білірубину у більшості пацієнтів обох груп, зниження активності АлАТ в сироватці крові хворих I групи відбувалося повільніше, ніж у пацієнтів II групи. Активність цього ферменту в зазначений період залишалася вищою ($p < 0,05$) у пацієнтів з супутнім алкогольним ураженням печінки і складала ($2,33 \pm 0,17$) проти ($1,82 \pm 0,07$) ммоль/(год $\times$ л) хворих II групи. Про затримку одужання хворих I групи, порівняно з пацієнтами II групи, свідчать також результати маркерного профілю пацієнтів. Так, у хворих на гострий ГВ з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки частіше ($\chi^2 = 10,26$, $p < 0,05$) зберігалася циркуляція в крові HBsAg (100,0 проти 64,3 %) та рідше ($\chi^2 = 6,05$, $p < 0,05$) реєструвалася сероконверсія з появою anti-HBeAg в сироватці крові (45,5 проти 76,1 %), ніж у хворих без супутнього ураження печінки.

Проведений кореляційний аналіз дозволив зареєструвати пряму кореляцію між активністю АлАТ в сироватці крові та вмістом ІЛ-6 ($r = +0,34$, $p < 0,05$), TNF- α ($r = +0,76$, $p < 0,01$) і показником спонтанної АФГ ОМБ крові ($r = +0,38$, $p < 0,05$); між вмістом білірубину в сироватці крові та показниками спонтанної ОМБ крові, а саме АФГ ($r = +0,34$, $p < 0,05$) і КФГ ($r = +0,36$, $p < 0,05$); між вмістом ІЛ-2 та ІЛ-8 ($r = +0,68$, $p < 0,05$). Крім того, виявлено зворотню кореляцію між активністю АлАТ в сироватці крові та показниками ІЛ-2 ($r = -0,37$, $p < 0,05$), каталазою ($r = -0,94$, $p < 0,01$); між вмістом білірубину в сироватці крові та каталазою ($r = -0,38$, $p < 0,05$); між вмістом TNF- α в сироватці крові та каталазою ($r = -0,75$, $p < 0,01$).

Дані сучасної літератури свідчать про значну роль взаємодій між про- та протизапальними цитокінами в перебігу вірусних гепатитів [20, 21]. Зокрема встановлено факт їх взаємного впливу на продукцію відповідних цитокінів: ІЛ-6 пригнічує

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вироблення $\text{TNF-}\alpha$, надаючи тим самим протизапальну дію, завершуючи формування запального процесу [20, 21]. До того ж, в умовах окисного стресу й неконтрольованої реакції активних форм кисню переважають процеси нерегульованої модифікації білків, що в остаточному підсумку приводить до втрати їхньої біологічної активності, при цьому окисно модифіковані білки генерують нові антигени й негативно впливають на імунну відповідь [22]. Вживання алкоголю збільшує продукцію активних форм кисню, знижує рівень антиоксидантів та підвищує окисний стрес, збільшуючи токсичні впливи вільних радикалів [23]. До того ж, у хворих на гострий ГВ прозапальними цитокінами індукуються гостро фазові показники, зокрема оксид азоту, що є захисною реакцією, оскільки, як показано в сучасних дослідженнях, він здатний пригнічувати реплікацію ряду вірусів [24]. Система цитокінів та оксиду азоту бере участь у механізмі ураження печінки при гострій вірусній інфекції та тривалій персистенції гепатотропних вірусів [25]. При цьому відомо, що єдиним субстратом для синтезу оксиду азоту є L-аргінін – відносно незамінна амінокислота, особливо в умовах патології [26]. Шлях L-аргінін – оксид азоту відіграє головну роль в підтримці запальної відповіді, апоптозу та захисті від вільно-радикального ураження [27, 28]. При запальних процесах, зокрема при інфекційних захворюваннях, ендогенний синтез L-аргінину не забезпечує фізіологічні потреби [29]. Виявлений в нашому дослідженні у хворих на гострий ГВ із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки найбільш виражений дисбаланс в цитокиновому статусі, параметрах прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, а також низький вміст у сироватці крові L-аргінину, на нашу думку, обумовлюють затримку періоду реконвалесценції та необхідність удосконалення патогенетичного лікування цієї категорії хворих.

Висновки

1. Гострий ГВ у хворих із супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки в період розпаду характеризується частішим збільшенням розмірів печінки ($\chi^2=5,15$, $p<0,05$) в поєднанні з ознаками дифузного підвищення ехогенності її паренхіми ($\chi^2=21,28$, $p<0,01$), збільшенням розмірів селезінки ($\chi^2=5,39$, $p<0,05$), появою транзиторної портальної гіпертензії (36,4 %). Період реконвалесценції у цих хворих характеризується вищим рівнем цитолізу печінкових клітин ($p<0,05$), частішою циркуляцією в крові HBsAg ($\chi^2=10,26$, $p<0,05$)

та меншою частотою сероконверсії з появою anti-HBeAg ($\chi^2=6,05$, $p<0,05$).

2. Цитокиновий статус хворих на гострий ГВ з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки, порівняно з пацієнтами без цього супутнього фактору, характеризується більш вираженим дисбалансом за рахунок нижчого рівня IL-2 ($p<0,05$) й вищого вмісту IL-8 ($p<0,05$), що зберігається й в періоді реконвалесценції.

3. Зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на гострий ГВ з супутнім хронічним алкогольним ураженням печінки характеризуються найвищими ($p<0,05-0,01$) показниками вмісту нітритів, АФГ ОМБ та найнижчим ($p<0,01$) вмістом L-аргінину в сироватці крові в динаміці захворювання, порівняно з пацієнтами без супутнього фактору.

4. Наявність супутнього хронічного алкогольного ураження печінки у хворих на гострий ГВ призводить до значніших порушень в цитокиновому статусі та прооксидантно-антиоксидантному гомеостазі, сприяючи затримці запального процесу та елімінації вірусу.

Література

1. Андрейчин М.А. Цитокиновий баланс у хворих на хронічний гепатит С зі супутньою кріопатією / М.А. Андрейчин, І.Я. Господарський // Журнал Академії медичних наук України. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 402-408.
2. Возианова Ж.И. Сравнительный анализ результатов морфологического и комплексного ультразвукового исследования печени у больных вирусным гепатитом С / Ж.И. Возианова, О.А. Голубовская // Журнал Академії медичних наук України. – 2008. – Т.14, № 3. – С. 484-493.
3. Марієвський В.Ф. Епідеміологічні аспекти проблеми гепатиту В в Україні в сучасних умовах / [В.Ф. Марієвський, А.Л. Гураль, В.Р. Шагінян та ін.] // Запорозький мед. журн. – 2008. – № 3(48). – С. 92-98.
4. Крамарев С.А. Хронический вирусный гепатит В у детей / С.А. Крамарев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 2. – С. 11-14.
5. Маев И.В. Современные алгоритмы диагностики и лечения хронического гепатита В / И.В. Маев, Т.Е. Полунина, Е.В. Полунина // Клин. медицина. – 2009. – № 8. – С. 7-12.
6. Рябоконь О.В. HBV- і HCV- асоційована гепатоцелюлярна карцинома / [О.В. Рябоконь, В.О. Туманський, Д.П. Іпатова та ін.] // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С. 29-36.
7. Зайцев И.А. Естественное течение вирусного гепатита В / И.А. Зайцев, Л.С. Бондарев, В.А. Мирошниченко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 1. – С. 81-86.
8. Маевская М.В. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии / М.В. Маевская, А.О. Буеверов // РЖГГК. – 2009. – № 2. – С. 14-19.
9. Хазанов А.И. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени / А.И. Хазанов, С.В. Плюсин, С.А. Белякин // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – № 1. – С. 43-52.

10. Пасиешвили Л.М. Состояние и роль цитокинового звена иммунитета в становлении и прогрессировании заболевания пищеварительного канала / Л.М. Пасиешвили, М.В. Моргулис // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 3 (17). – С. 8-11.
11. Малий В.П. Динаміка цитокинового профілю у пацієнтів з гострим і хронічним гепатитом В залежно від встановленого генотипу HBV / В.П. Малий, М.А. Тимкович // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 4. – С. 34-37.
12. Hill D.B. Increased plasma interleukin-6 concentration in alcoholic hepatitis / D.B. Hill, L. Marsano, D. Cohen // J. Lab. Clin. Med. – 1992. – Vol. 119, N 5. – P. 547-552.
13. Sheron N. Elevated plasma interleukin-6 and increased severity and mortality in alcoholic hepatitis / N. Sheron // Clin. Exp. Immunol. – 1991. – Vol. 84, N 3. – P. 449-453.
14. Daniel L.B. Increased plasma interleukin-8 concentration in alcoholic hepatitis / L.B. Daniel, S. Luis, J. Craig // Hepatology. – 1993. – Vol. 18. – P. 576-580.
15. Нагоев Б.С. Состояние показателей прооксидантной и антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С / Б.С. Нагоев, Ж.Л. Боллоева // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 3. – С. 107-108.
16. Оксидативный стресс у больных с хроническим гепатитом С / [Л.В. Мороз, Е.Ф. Никондина, В.М. Дудник та ін.] // Междунар. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 84-87.
17. Карімов І.З. Окислювальна модифікація білків сироватки крові як показник інтоксикації у післяопераційних хворих / І.З. Карімов // Лабораторна діагностика. – 2003. – № 1. – С. 41-43.
18. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии / Ю.А. Владимиров // Биохимия. – 2004. – Т. 69, Вып. 1. – С. 5-7.
19. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / під ред. Ю. Вороненка, В. Москаленка. – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2000. – 680 с..
20. Иванова М.Р. Цитокиновый профиль у больных острыми вирусными гепатитами В и С / М.Р. Иванова, Р.Х. Жемухова // Клин. лабор. диагностика. – 2009. – № 3. – С. 41-43.
21. Малий В.П. Изучение цитокинового статуса у больных острым вирусным гепатитом / В.П. Малий, Т.И. Лядова // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 9-15.
22. Wuttge D.M. T-cell recognition of lipid peroxidation products breaks tolerance to self proteins / D.M. Wuttge, M. Bruzelius, S. Stemme // Immunology. – 1999. – Vol. 98, N 2. – P. 273-279.
23. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis / [Hye-Lin, Hye-Jun Shin, M.A. Feitelson et al.] // World J. Gastroenterology. – 2010. – Vol. 16, N 48. – P. 6035-6043.
24. Reiss C.S. Does play a critical role in viral infections? / C.S. Reiss, T. Komatsu // J. Virol. – 1998. – Vol. 72, N 6. – P. 4547-4551.
25. Мороз Л.В. Рівень цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та нітратів і нітритів у плазмі крові хворих на вірусні гепатити та цироз печінки / Л.В. Мороз // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 1. – С. 66-67.
26. Tousoulis D. Mechanisms of disease: L-arginine in coronary atherosclerosis clinical perspective / D. Tousoulis, R.H. Boger, C. Antoniades // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 4. – P. 274-283.
27. Lyons C.R. The role of nitric oxide in inflammation / C.R. Lyons // Adv. – 1995. – Vol. 60. – P. 323-371.
28. 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.
29. Morris C.R. Dysregulated arginine metabolism, haemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease / C.R. Morris, G.J. Kato, M. Poljakovic // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 81-90.

FEATURES DYNAMICS OF CYTOKINE STATUS AND PROOXIDANT-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B WITH CONCOMITANT CHRONIC ALCOHOLIC LIVER DAMAGE

O.O. Furyk, O.V. Ryabokon

SUMMARY. *We show that acute hepatitis B in patients with concomitant chronic alcoholic liver characterized by a marked imbalance of cytokine status due to a lower level of interleukin-2 and a higher content of interleukin-8, the highest levels of nitrite content, spontaneous oxidative modifications of blood proteins and the lowest content of L-arginine in the blood serum in the dynamics of disease compared with patients without this concomitant factor. In the period of convalescence these changes in patients with acute hepatitis B with concomitant chronic alcoholic liver characterized combined with higher cytolysis of liver cells, often circulating in the blood of HBsAg seroconversion and less frequently with the advent of anti-HBeAg.*

Key words: *acute hepatitis B, alcoholic liver damage, cytokines, prooxidant-antioxidant homeostasis.*

Отримано 28.02.2012 р.

Т.В. Веприк, Г.Б. Матейко

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ВІЛ-АСОЦІЙОВАНУ ГЕРПЕТИЧНУ ІНФЕКЦІЮ

Івано-Франківський національний медичний університет

Вивчено цитокіновий статус хворих на ВІЛ-асоційовану герпетичну інфекцію (ГІ) за показниками вмісту інтерлейкіну (ІЛ)-2 та ІЛ-4 з врахуванням клінічної стадії ВІЛ-інфекції. Встановлено активацію як прозапальної, так і протизапальної цитокінової системи з підвищенням вмісту ІЛ-2 і ІЛ-4. Найбільший імунний дисбаланс спостерігали у хворих у III стадії хвороби: зниження специфічної клітинної імунної відповіді за показниками ІЛ-2 на тлі зростання вмісту ІЛ-4, що свідчило про її переключення на гуморальну ланку з розвитком імунологічної толерантності до ВІЛ, герпесвірусів. Застосування АРТ у хворих з IV стадією ВІЛ-інфекції дає змогу контролювати вірусне навантаження, покращити показники клітинного імунітету, активувати синтез ІЛ-2. Однак повної імунореабілітації на тлі АРТ не відбувалось.

Ключові слова: ВІЛ-асоційована ГІ, цитокіновий статус.

Герпетична інфекція є класичним варіантом імунозалежних хвороб [1, 2]. Розвиток імунної депресії у хворих на ВІЛ-інфекцію сприяє активації опортуністичних інфекцій, зокрема ГІ [3-5]. Це обумовлює необхідність динамічного спостереження за станом імунітету, яке б сприяло своєчасному вивченню причин розвитку тяжких генералізованих форм ГІ, загрозливих для життя, більш глибокому розумінню їх патогенезу. Тому імунологічні дослідження при ВІЛ-інфекції є надзвичайно актуальними.

В літературі є поодинокі роботи, присвячені вивченню показників цитокінового статусу у хворих на ВІЛ-інфекцію [4, 6]. Участь інтерлейкінів у патогенезі ВІЛ-інфекції безсумнівна і активно вивчається, однак отримані наукові дані неоднозначні і вимагають подальших досліджень [6, 7].

Цитокін ІЛ-2 запускає імунну відповідь по шляху Т-хелперів (Тх) 1 типу, активуючи фактори протівірусного захисту. Він стимулює проліферацію і активність натуральних кілерів і цитотоксичних клітин, підвищує цитолітичну функцію Т-кілерів і НК-

клітин, продукцію ними γ -інтерферону (γ -ІФН), активує моноцити і макрофаги [4, 7]. Основні біологічні ефекти ІЛ-4 пов'язані з його здатністю направляти розвиток імунної відповіді по шляху Тх 2 типу з домінуванням гуморальної ланки імунітету. ІЛ-4 пригнічує Тх1 імунну відповідь через продукцію цитокінів запалення (ТНФ- α , ІЛ-8, ІЛ-1) і цитокінів, синтезованих Тх 1 типу (ІЛ-2, γ -ІФН) [4, 7].

Мета роботи – вивчити цитокіновий статус хворих на ВІЛ-асоційовану ГІ за показниками вмісту ІЛ-2 та ІЛ-4 з врахуванням клінічної стадії ВІЛ-інфекції.

Пацієнти і методи

Обстежено 53 хворих з ВІЛ-асоційованою ГІ віком 18-40 років і 20 здорових донорів аналогічного віку в якості контрольної групи. За стадіями ВІЛ-інфекції розподіл хворих з ГІ був такий: з I стадією – 18 (33,96 %), з II – 12 (22,64 %), з III – 15 (28,31 %), з IV – 8 (15,09 %). У всіх обстежених визначали вміст CD4+Т-лімфоцитів, ІЛ-2, ІЛ-4, рівень вірусного навантаження (ВН), що характеризує швидкість реплікації ВІЛ. Визначення кількості CD4+Т-лімфоцитів в 1 мкл крові та ВН (кількості РНК копій ВІЛ в 1 мл крові) проводилось в лабораторії Республіканського центру профілактики і боротьби з ВІЛ-інфекцією і СНІДом (ЦПБВС, Київ). Визначення цитокінового статусу хворого (ІЛ-2, ІЛ-4) методом ІФА з використанням тест-систем Вектор-Бест (Росія) здійснювали в лабораторії обласного ЦПБВС.

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх хворих з ВІЛ-асоційованою ГІ (табл. 1) реєстрували суттєво знижені показники CD4+Т-лімфоцитів порівняно зі здоровими (відповідно $485,92 \pm 34,00$ з I стадією, $471,25 \pm 31,81$ з II стадією, $369,0 \pm 28,90$ з III стадією, $322,00 \pm 34,95$ з IV стадією проти $(990,65 \pm 81,08)$ кл./мкл, $p_1 < 0,001$). Значно підвищеними у всіх ВІЛ-інфікованих з ГІ, порівняно зі здоровими, виявились рівні як прозапального цитокіну ІЛ-2 (відповідно $8,92 \pm 1,15$ з I стадією, $9,38 \pm 1,34$ з II стадією, проти $2,70 \pm 0,37$ пг/мл,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

$p_1 < 0,01$), так і протизапального ІЛ-4 (відповідно $1,81 \pm 0,12$ з I стадією, $1,99 \pm 0,08$ з II стадією, $1,84 \pm 0,37$ з III стадією, $2,17 \pm 0,20$ з IV стадією проти $(0,81 \pm 0,09)$ пг/мл, $p_1 < 0,05$).

Вивчення імунного статусу хворих на ГІ в залежності від клінічної стадії ВІЛ-інфекції виявило такі його особливості. Встановлено, що рівні CD4+Т-лімфоцитів прогресивно знижувались відповідно до стадії хвороби. Якщо у хворих з I і

II стадіями показники CD4+Т-лімфоцитів достовірно не відрізнялись і становили відповідно $485,92 \pm 34,0$ і $471,25 \pm 31,81$ кл./мкл ($p_2 > 0,05$), то в III стадії вони знизились до $369,00 \pm 28,90$ кл./мкл (порівняно з хворими в I і II стадіях, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,05$) і продовжували залишатись такими ж низькими і в IV стадії – $322,00 \pm 34,95$ кл./мкл (порівняно з хворими в III стадії, $p_4 > 0,05$).

Таблиця 1

Імунологічні показники у хворих з ВІЛ-асоційованою ГІ

Показник	Здорові (n=20)	Хворі з ВІЛ-асоційованою ГІ			
		I стадія (n=18)	II стадія (n=12)	III стадія (n=15)	IV стадія (n=8)
CD4+ Т-лімфоцити, в 1 мкл крові	$990,65 \pm 81,08$	$485,92 \pm 34,0$ $p_1 < 0,0001$	$471,25 \pm 31,81$ $p_1 < 0,0001$	$369,00 \pm 28,90$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$322,00 \pm 34,95$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$
Вірусне навантаження, РНК копій в 1 мл крові	-	$64176,26 \pm 7948,56$	$11793,73 \pm 1384,62$ $p_2 < 0,05$	$169370,40 \pm 21264,22$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$	$3865,98 \pm 4113,52$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
ІЛ-2, пг/мл	$2,70 \pm 0,37$	$8,92 \pm 1,15$ $p_1 < 0,01$	$9,38 \pm 1,34$ $p_1 < 0,01$	$0,59 \pm 0,76$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$1,91 \pm 0,93$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,01$
ІЛ-4, пг/мл	$0,81 \pm 0,09$	$1,81 \pm 0,12$ $p_1 < 0,05$	$1,99 \pm 0,08$ $p_1 < 0,05$	$1,84 \pm 0,37$ $p_1 < 0,05$	$2,17 \pm 0,20$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$

Примітки: достовірність різниці показників: p_1 – у ВІЛ-інфікованих і здорових; p_2 – порівняно з аналогічними у хворих з I стадією; p_3 – порівняно з аналогічними у хворих з II стадією; p_4 – у хворих з III і IV стадіями.

Що стосується динаміки ВН, то вона була неоднозначною. Показник ВН достовірно знижувався в II стадії порівняно з I ($11793,73 \pm 1384,62$ проти $64176,26 \pm 7948,56$ копій/мл, $p_2 < 0,05$), різко зростав в III стадії ($169370,40 \pm 21264,22$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,001$) і суттєво знижувався в IV стадії ($3865,98 \pm 4113,52$, $p_4 < 0,001$). На перший погляд, здавалося, що виникала парадоксальна ситуація, коли ВН у пацієнтів в IV стадії (стадії СНІДу) є достовірно меншим, ніж у пацієнтів в III стадії з менш тяжкою патологією. Це пояснюється позитивним ефектом призначеного лікування – більшість хворих (5 із 8, що становить 62,5 %) у IV стадії тривалий час отримували антиретровірусну терапію (АРТ), вплив якої позначився суттєвим зниженням рівня ВН порівняно із хворими в III стадії, серед яких тільки 4 жінки (26,67 %) отримували АРТ. Тому

у них спостерігали ВН, яке перевищувало рівень ВН у хворих в IV стадії ВІЛ-інфекції.

При вивченні цитокінового статусу хворих в III стадії, порівняно з хворими в I і II стадіях ВІЛ-інфекції, відмічали зниження вмісту ІЛ-2 (відповідно $0,59 \pm 0,76$ проти $8,92 \pm 1,15$ і $9,38 \pm 1,34$ пг/мл, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$) на тлі стабільно підвищеного вмісту ІЛ-4, який спостерігали в I, II та III стадіях (відповідно $1,81 \pm 0,12$, $1,99 \pm 0,08$ і $1,84 \pm 0,37$ пг/мл, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$). В IV стадії хвороби, порівняно із III стадією, відбувалось підвищення рівня ІЛ-2 ($1,91 \pm 0,93$ проти $0,59 \pm 0,76$ пг/мл, $p_4 < 0,01$), що, можливо, пов'язано з впливом АРТ. У цій стадії продовжував підвищуватись рівень ІЛ-4 ($2,17 \pm 0,20$ проти $1,84 \pm 0,37$ пг/мл в III стадії, $p_4 < 0,05$).

Вище описані зміни імунного статусу в III стадії ВІЛ-інфекції відображають дисбаланс запальної і

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

протизапальної цитокинових систем на тлі різкого зниження кількості CD4+Т-лімфоцитів, зростання ВН. Зниження ІЛ-2 пов'язане із зниженням резервів імунної системи через втрату клітин-продуцентів – Тх 1 типу. Підвищення вмісту ІЛ-4 призводить до пригнічення диференціювання Т-клітин в Тх 1 типу, активації Тх 2 типу і переключення імунної відповіді з Т-клітинної на В-клітинну, гуморальну з розвитком імунологічної толерантності до ВІЛ і інших збудників-опортуністів, зокрема герпесвірусів. При поглибленні Т-клітинного імунодефіциту надмірний синтез антитіл різних класів на тлі високої вірусемії не забезпечує ефективну нейтралізацію антигенів. Тому в III стадії ВІЛ-інфекції наростають імунопатологічні процеси, які призводять до прогресування хвороби в СНІД. Це означає, що імунореабілітаційні заходи за допомогою АРТ та імунозамісної терапії слід розпочинати саме в III стадії хвороби. В IV стадії на тлі АРТ хоч і пригнічується реплікація ВІЛ, однак імунореабілітація має неповноцінний характер, так як є недостатньою кількість CD4+Т-лімфоцитів, зберігається цитокиновий дисбаланс з перевагою протизапального ІЛ-4.

При дослідженні корелятивних зв'язків встановлено зворотний зв'язок середньої сили між показниками ІЛ-2 і CD4+Т-лімфоцитами ($r = -0,418$) та слабкий зворотний зв'язок між ІЛ-4 і CD4+Т-лімфоцитами ($r = -0,172$), ІЛ-4 та ІЛ-2 ($r = -0,197$). Корелятивні зв'язки висвітлюють взаємовідношення між ІЛ-2 та ІЛ-4. Слід думати, що підвищений рівень ІЛ-2 у хворих з I і II стадіями ВІЛ-інфекції пов'язаний із сильною специфічною імунною відповіддю через активацію ще достатньо великого пулу CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів (продуцентів ІЛ-2) у відповідь на вірусемію. В подальшому різке зниження кількості CD4+Т-лімфоцитів призводить до зниження рівня ІЛ-2. Повторне його підвищення на тлі низьких показників CD4+Т-лімфоцитів в IV стадії пов'язане з призначенням АРТ, яка обумовлює швидке зниження вірусемії. Внаслідок цього відбувається розблокування рецепторів імунокомпетентних клітин з розвитком синдрому відновлення імунної системи. Такі хвилеподібні коливання вмісту ІЛ-2 спричиняють негативний кореляційний зв'язок даного цитокіну з показником CD4+Т-лімфоцитів.

Висновки

1. У хворих з ВІЛ-асоційованою ГІ активується як прозапальна, так і протизапальна цитокинова система з підвищенням вмісту ІЛ-2 та ІЛ-4.

2. Найбільшим імунним дисбалансом вирізнялись хворі в III стадії хвороби: зростання вірусного навантаження, зниження кількості CD4+ Т-лімфоцитів і специфічної клітинної імунної відповіді за показниками ІЛ-2 на тлі зростання вмісту ІЛ-4. Останній має імуносупресивну дію, сприяє диференціації Тх 2 типу. Такі зміни свідчили про переключення імунної відповіді з клітинної ланки на гуморальну, розвиток імунологічної толерантності до ВІЛ, герпесвірусів, інших опортуністів.

3. Застосування АРТ у хворих з IV стадією ВІЛ-інфекції дає змогу контролювати вірусне навантаження, покращити показники клітинного імунітету, активувати синтез ІЛ-2. Однак повної імунореабілітації на тлі АРТ не відбувалось, залишалися зниженими показники CD4+Т-лімфоцитів, а тому зберігалась можливість розвитку опортуністичних інфекцій, зокрема ГІ.

Література

1. Исаков В.А. Герпесвирусная инфекция: [руководство для врачей] / В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин, М.Г. Романцов. – СПб: Тиктак-Студио, 2006. – 96 с.
2. Казмирчук В.Е. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев. – Киев: Феникс, 2009. – 247 с.
3. Бабій Н.О. Ко-інфекції вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію / Н.О. Бабій, А.М. Щербинська // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 2. – С. 23-26.
4. Казмирчук В.Е. Клінічна імунологія та алергологія / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 526 с.
5. Малий В.П. СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии: Учебное пособие / В.П. Малий, И.С. Кратенко. – Харьков: Фолио, 2007. – 287 с.
6. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / Запорожан В.М., М.Л. Аряев. – 2-ге видання, перероб. і доп. – Київ: Здоров'я, 2004. – 636 с.
7. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Роит. – Москва: Логосфера, 2007. – 556 с.

CYTOKINE STATUS OF PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED HERPES INFECTION

T.V. Vepryk, H.B. Mateyko

SUMMARY. It was studied the cytokine status of patients with HIV-associated GI according to the content of IL-2 and IL-4 with the consideration of clinical stages of HIV infection. Activation of both proinflammatory and anti-inflammatory effect of cytokine system with the increasing of IL-2 and IL-4 concentrations was defined. The most pronounced immune imbalance observed in patients with the third stage of disease: reduction of specific cellular

immune response on IL-2 indicators on the rising content of IL-4, which testified its switching with the development of humoral immunological tolerance to HIV herpesvirusiv. The using of ART by patients with IV stage of HIV infection allows us to control viral load, to improve the parameters of cellular

immunity and to activate the synthesis of IL-2. However, the full immunorehabilitation on the background of ART was not occurred.

Key words: HIV-associated GI, cytokine status.

Отримано 20.01.2012 р.

© Йосик Я.І., 2012

УДК 616.2-022.6+616.921.5/.988.5]-092.19-07

Я.І. Йосик

ДОСЛІДЖЕННЯ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ПАРАГРИПІ, АДЕНОВІРУСНІЙ ТА РЕСПІРАТОРНО-СИНЦИТІАЛЬНІЙ ІНФЕКЦІЯХ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Визначено стан гуморального імунітету при парагрипі, аденовірусній, респіраторно-синцитіальній інфекції за допомогою імуноферментного аналізу. Серологічні методи обстеження при уточненні етіологічного діагнозу були додатковими. При всіх досліджених інфекціях у гострому періоді хвороби встановлено зростання вмісту специфічних IgA, IgM і їх зниження в період реконвалесценції. Відповідні IgG виявляли майже у всіх хворих вже при госпіталізації.

Ключові слова: ГРВІ, серологічні дослідження, IgA, IgM, IgG.

Вірусні інфекції дихальних шляхів найбільш поширені серед хвороб людини. У структурі інфекційної захворюваності майже 70 % припадає на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). До 90 % населення щонайменше один раз на рік хворіє на одну з цих інфекцій [1].

Для встановлення етіологічного діагнозу ГРВІ розроблена й широко впроваджена в практику специфічна діагностика – виявлення антигенів збудників методом флюоресціюючих антитіл (МФА), імунохроматографічного аналізу (ІХА), визначення їх генетичного матеріалу в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР), а також серологічної відповіді на віруси грипу (ІФА, РЗК, РГГА та ін.) [2]. У доступній літературі робіт стосовно стану гуморального імунітету при ГРВІ (крім грипу) нам знайти не вдалося.

Мета роботи – дослідити стан гуморального імунітету у хворих на ГРВІ до вірусів парагрипу, респіраторно-синцитіального, аденовірусу.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 55 хворих віком від 18 до 73 років, які лікувались стаціонарно з приводу грипу та інших ГРВІ під час сезонного підвищення захворюваності на ГРВІ (2010-2011 рр.). Чоловіків було 60 %, жінок – 40 %. За ступенем тяжкості хворі розподілені таким чином: тяжкий перебіг хвороби у 28 (50,9 %), середньотяжкий – у 26 (47,3 %), легкий – в 1 (1,8 %). Ускладнений перебіг ГРВІ був у 9 (16,4 %) хворих (пневмонія у 8, пієлонефрит – в 1), неускладнений – у 46 (83,6 %). Хворі були госпіталізовані з 1-го по 12-й день від початку хвороби, з них 8 – після 5-ї доби.

Для виявлення збудника у хворих забирали мазок із носа і ротоглотки й досліджували методом ПЛР на 12 різних вірусів респіраторної групи (апарат Rotor-Gene 6000, зареєстровані в Україні системи фірми «Ампли-Сенс», Росія), а також МФА (тест-системи виробництва НДІ епідеміології та мікробіології ім. Пастера, СПб, Росія).

Антитіла (IgA, IgM, IgG) у сироватці крові до вірусів парагрипу, респіраторно-синцитіального (RS) та аденовірусів визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-систем «DRG» (Німеччина). Серологічні дослідження здійснювали в динаміці, першу сироватку забирали в момент госпіталізації, другу –

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

через 7-15 днів. Дослідження проводилися в міжкафедральній клінічній лабораторії Тернопільського державного медичного університету. Отримані дані опрацьовані методом варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

При комплексному обстеженні 55 стаціонарних хворих на грип та інші ГРВІ методом ПЛР позитивні результати отримано у 42 (76,4 %) осіб, у тому числі у 26 (61,9 %) – виявлено різні комбінації по 2-8 збудників одночасно в одного і того ж пацієнта. Спектр збудників був представлений таким чином (табл. 1): RS-вірус – у 15 (35,7 %), метапневмовірус – у 13 (30,9 %), парагрип-1 – у 21 (50,0 %), парагрип-2 – у 2 (4,8 %), парагрип-3 – у 19 (45,2 %), парагрип-4 – у 13 (30,9 %), коронавірус – у 19 (45,2 %), риновірус – у 5 (11,9 %), вірус грипу А – у 4 (9,5 %), А/Н1N1sw – у 7 (16,7 %), грипу В – у 12 (28,6 %). Аденовірус не знайдено у жодного хворого. Вірус парагрипу загалом виявлено у 39 (70,9 %) обстежених, у кожного третього в комбінації парагрип-3 + парагрип-4. Вірус грипу А («сезонного») в усіх випадках поєднувався з вірусом А/Н1N1sw, різними типами вірусів парагрипу і коронавірусами, а також у трьох випадках із чотирьох – з метапневмо- і RS-вірусом. Вірус грипу В тільки у 2 (16,7 %) пацієнтів був як моноінфекція, у решти – в комбінації з різними типами парагрипу (83,3 %), а також в 1 хворого визначено одночасно віруси грипу В+А+ А/Н1N1sw. За даними МФА (табл. 1), позитивні результати отримано у 16 (29,1 %) осіб, при цьому аденовірус – у 2 (3,6 %), віруси парагрипу – у 3 (5,5 %), грипу А – у 4 (7,3 %), А/Н1N1sw – у 3 (5,5 %), грипу В – у 4 (7,3 %) [2].

Таблиця 1

Етіологічна структура захворюваності на грип та інші ГРВІ, %

Збудник	Метод виявлення	
	ПЛР	МФА
Віруси грипу А	9,5	7,3
А/Н1N1sw	16,7	5,5
Вірус грипу В	28,6	7,3
Вірус парагрипу, серотипи 1-4	70,9	5,5
Аденовірус	-	3,6
RS-вірус	35,7	-
Метапневмовірус	30,9	-
Коронавірус	45,2	-
Риновірус	11,9	-
Разом	76,4	29,1

Загалом, за допомогою МФА позитивні результати зареєстровано в 2,6 рази рідше, ніж у ПЛР. Збіг позитивних результатів ПЛР і МФА спостерігався у 26,2 % осіб, додатково в МФА виявлено віруси грипу В – в 1, парагрипу – у 2, аденовіруси – у 2 хворих.

Частота отримання позитивних результатів залежала від строків забору матеріалу на дослідження (табл. 2). При проведенні дослідження методом ПЛР до 5-го дня хвороби включно результативність складала 82,2 %, з 6-го і пізніше – лише 50,0 % ($p < 0,05$). У 5 хворих, які госпіталізовані після 5-ї доби, виявлено різні типи вірусів парагрипу, а у 2 пацієнтів додатково – RS. За даними МФА такої закономірності виявити не вдалось.

Таблиця 2

Розподіл позитивних результатів дослідження хворих на грип та інші ГРВІ за строками обстеження

Доба хвороби	Кількість обстежених	ПЛР		МФА	
		п	%	п	%
1-2-а	12	10	83,3	2	16,7
3-4-а	25	20	80,0	9	36,0
5-а	8	7	87,5	2	25,0
За 5 діб	45	37	82,2	13	28,9
6 і більше	10	5	50,0	3	30,0

Серологічні дослідження парних сироваток крові проведено у 41 хворого – за допомогою ІФА визначали імуноглобуліни (Ig) класів А, М, G до вірусів RS, парагрипу та аденовірусів.

RS-інфекція

Із 15 хворих, в яких за даними ПЛР встановлено діагноз RS-інфекції, лише у 4 осіб отримано серологічне підтвердження. В той же час специфічні IgA виявлено у 22 (53,7 %) з числа обстежених хворих: у першій сироватці у 12 (29,2 %), у другій – у 13 (31,7 %), з яких у 10 вперше. IgA виявляли з 1-го по 18-й день хвороби. Із 12 позитивних на першому тижні сироваток у 9 (75,0 %) визначалась негативна динаміка: IgA у 5 осіб зникли в період з 8-го по 17-й день, ще у 4 – з 17-го по 24-й день. Із трьох хворих, в яких IgA залишились позитивними і при повторному дослідженні, у другій сироватці відзначено у двох випадках деяке зниження і в одному – зростання концентрації даного імуноглобуліну.

Серологічне підтвердження за специфічними IgM отримано у 7 осіб. Загалом такі IgM виявлено у 26 пацієнтів (63,4 %) з числа обстежених: у першій сироватці у 19 (46,3 %), у другій – у 13 (31,7 %), з яких у 7 вперше. IgM виявляли з 1-го по 18-й день

захворювання. З 19 пацієнтів з позитивними даними перших проб сироватки у 9 (47,3 %) специфічні IgM зникли до 17-го дня, ще у 4 – їх вміст знизився майже до рівня контролю. З 6 хворих, у яких такі IgM збереглися позитивними і в других зразках сироваток, у 5 показники залишалися стабільними і в одного відзначено зростання вмісту даного імуноглобуліну майже вдвічі.

Специфічні IgG виявляли практично в усіх пацієнтів як у 1-й, так і в 2-й сироватці, без суттєвої динаміки.

Парагрип

Із 25 хворих, в яких за даними ПЛР встановлено діагноз парагрипу, серологічне підтвердження за IgA (групоспецифічний, загальний для всіх типів вірусів парагрипу) отримано у 7 (17,1 %): у першій сироватці у 2 (4,9 %), у другій – в 5 (12,2 %) – усі вперше. IgA виявляли з 2-го по 16-й день захворювання. У двох хворих з позитивними даними першої сироватки IgA зникли до 9-го дня захворювання.

Серологічне підтвердження за IgM отримано у 19 (46,3 %) осіб: у першій сироватці – в 11 (26,8 %), у другій – в 13 (31,7 %), з яких у 8 вперше. IgM визначалися з 2-го по 18-й день хвороби. Із 11 хворих з позитивними результатами першої сироватки у 6 IgM зникли до 18-го дня. Із 5 хворих, у яких IgM зберігались і в другій сироватці, у 4 показники залишалися стабільними, а в одного – зросли.

Специфічні IgG виявляли практично в усіх пацієнтів як у 1-му, так і в 2-му зразках сироватки, із наростанням цього показника у динаміці майже втричі в 11 (26,8 %) хворих.

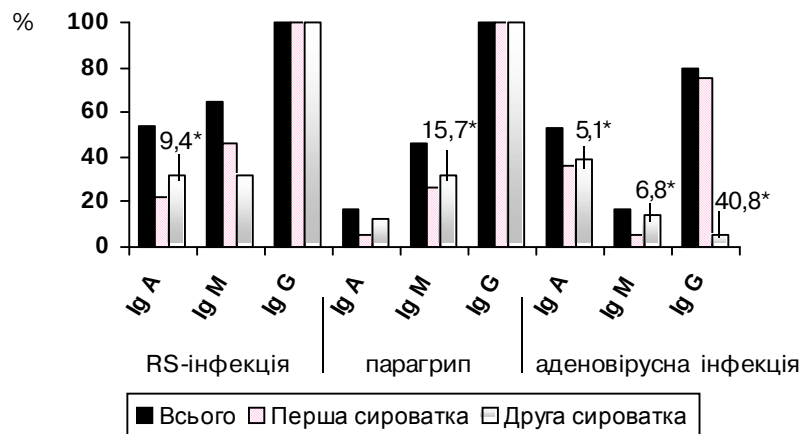
Аденовірусна інфекція

За даними ПЛР аденовірус не виявлено у жодного хворого. Згідно з серологічними обстеженнями, діагноз аденовірусної інфекції можна було встановити по IgA у 22 (53,6 %) хворих: у першій сироватці – у 8 (19,5 %), у другій – в 16 (39,0 %), з яких 14 вперше. IgA визначалися з 2-го по 15-й день хвороби. Із 8 пацієнтів з позитивними першими зразками сироватки у 5 IgA зникли на 11-13-й день захворювання. Із 3 хворих, у яких IgA зберігались і в другій пробі сироватки, у 2 показники стабілізувалися, а в одного відмічено зростання концентрації IgA удвічі.

Серологічне підтвердження за IgM отримано у 7 (17,1 %) осіб: за даними дослідження першої сироватки у 2 (4,9 %), другої сироватки – у 6 (14,6 %), з яких 5 виявлено вперше. IgM визначали з 2-го по 17-й день хвороби. Із 2 в 1 пацієнта з позитивними результатами дослідження першої сироватки IgM зникли до 15-го дня хвороби, в 1 хворого, в якого IgM зберігались і в другій пробі сироватки, відзначено зростання концентрації даного показника удвічі.

Специфічні IgG виявлено у 33 хворих (80,0 %), причому у 31 (75,6 %) з них – у першій сироватці (тобто вже при вступі в стаціонар), а в другій – лише у 2 (4,9 %), повторно. В динаміці IgG зникли до 18-го дня захворювання.

Збіг результатів ПЛР і гуморальної відповіді на віруси, які вивчалися, спостерігався далеко не завжди. Узагальнені дані щодо частоти підвищення концентрації різних класів імуноглобулінів при досліджуваних інфекціях наведено на мал. 1.



Примітка: * – з них % повторно позитивних сироваток.

Мал. 1. Частота підвищення концентрації різних класів специфічних імуноглобулінів до вірусів RS, парагрипу, аденовірусів за даними ІФА.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Показники гострої фази імунної відповіді на RS-вірус (рівнозначно IgA і IgM) виявлялись у 30 (73,2 %) обстежених з 1-го по 18-й дні хвороби, на парагрип – у 21 (51,2 %), переважно за рахунок IgM, на аденовірус – у 25 (60,9 %), частіше за рахунок IgA. Різниця достовірна ($p < 0,05$) лише між показниками відповіді на RS і вірус парагрипу. Що стосується IgG, то вони при досліджуваних інфекціях визначалися практично у всіх хворих, і вже в першій сироватці. Очікувану динаміку (зростання концентрації) відзначено лише при парагрипі у 26,8 % хворих; при RS-інфекції показники залишалися стабільними, а при аденовірусній інфекції спостерігалось навіть їх зникнення у 70,8 % пацієнтів. Оцінка стану гуморального імунітету за IgG з діагностичною метою утруднена, оскільки цей показник, як відомо, може відповідати як періоду ранньої реконвалесценції, так і бути анамнестичним.

Висновки

1. Встановити етіологію ГРВІ вдалося у 76,4 % хворих за допомогою ПЛР і лише у 29,1 % у МФА. Результати ПЛР і гуморальної відповіді на віруси співпадали нечасто.
2. Виявлені зміни концентрації різних класів специфічних імуноглобулінів до вірусів RS, парагрипу і аденовірусів відповідали загальновизнаним закономірностям, тобто в гострому періоді хвороби спостерігалось зростання вмісту IgA, IgM, а в період реконвалесценції – їх зниження.
3. Сучасні методи лабораторного дослідження, які дозволяють виявити як самого збудника (ПЛР), так і відповідь на нього (ІФА на виявлення специфічних антитіл), взаємодоповнюють один

одного при уточненні етіологічного діагнозу. Серологічні методи обстеження при з'ясуванні етіологічного діагнозу залишаються додатковими, до того ж ретроспективними.

Література

1. Гострі респіраторні вірусні інфекції / [М.А. Андрейчин, В.П. Малий, Л.Я. Ковальчук та ін.]. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – 304 с.
2. Васильєва Н.А. Аналіз інформативності лабораторної діагностики грипу та інших ГРВІ / Н.А. Васильєва, Л.Я. Дем'янова, Я.І. Йосик // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 4. – С. 14-16.
3. Enzyme Immunoassay for the detection and quantification of human IgA, IgM, IgG antibodies against Parainfluenza virus type 1/2/3, adenoviral, respiratory-syncytial virus. – Germany, DRG, 2009. – 18 p.

RESEARCH OF HUMORAL IMMUNITY BY PARAINFLUENZA, ADENOVIRAL AND RESPIRATORY-SYNCYTIAL INFECTION

Ya.I. Yosyk

SUMMARY. *In the diagnosis of ARVI defined the state of humoral immunity in parainfluenza, adenoviral, respiratory-syncytial infections by ELISA method. Serological examination methods for definition etiological decode are additional. In all investigated infections in the acute period of disease observed reaction of increase IgA, IgM, whose content decreases during convalescence. IgG determined in almost all patients already in hospital.*

Key words: ARVI, serological investigation, IgA, IgM, IgG.

Отримано 18.01.2012 р.

© Прокопів О.В., Мостюк А.І., Прикуда Н.М., 2012
УДК 619.914-036-036.22-0.53.36.

О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Н.М. Прикуда

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ СУЧАСНОЇ ВІТРЯНОЇ ВІСПИ У ДІТЕЙ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Проаналізовано дані хвилеподібної динаміки стабільно високих показників захворюваності на вітряну віспу осіб всіх вікових груп упродовж останніх 12 років. Частка хворих дітей віком до 14 років протягом періоду спостережень становить в середньому 85,1 %. Констатовано 2-разове збільшення показників захворюваності на вітряну віспу дітей віком від 0 до 2 років. Наведено дані про реалізацію пренатального інфікування з розвитком у новонароджених клінічно маніфестних форм природженої вітряної віспи. Серед ускладнень вітряної віспи у дітей, потенційно небезпечних в плані несприятливих наслідків хвороби, на сьогодні чільне місце належить флегмонозним ураженням підшкірних м'яких тканин різних ділянок тіла, схильних до епіфасціального поширення та генералізації інфекції із залученням в патологічний процес внутрішніх органів.

Ключові слова: вітряна віспа, захворюваність, діти, пренатальне інфікування, ускладнення, флегмона.

На сьогодні вітряна віспа займає одне з провідних місць серед інфекційних хвороб дитячого віку з повітряно-крапельним механізмом передачі збудника, поступаючи за поширеністю лише грипу та гострим респіраторним вірусним інфекціям [1-3]. Привертає увагу висока захворюваність на вітряну віспу дорослих [4-6], особливо осіб молодого віку [7]. Традиційні уявлення про вітряну віспу як класичну «дитячу інфекцію», що характеризується переважно легким перебігом і завершується повним одужанням, спростовують дані численних клініко-епідеміологічних спостережень останніх десятиліть.

На тлі стабільно високих показників захворюваності на вітряну віспу як у дітей, так і дорослих прослідковується чітка тенденція щодо неухильного почастишання тяжких та ускладнених форм хвороби. Частота розвитку ускладнень при вітряній віспі у дітей становить близько 5 %, а на тлі фонового імунодефіциту досягає 30-50 % [1].

Після перенесеної вітряної віспи збудник залишається в організмі інтегрованим в нервових клітинах гангліїв спінальних і черепних нервів. На тлі порушень імунних механізмів захисту вірус вітряної віспи, інтегрований в нервових клітинах окремого чи декількох гангліїв, може активізуватися і спричинити клінічно маніфестний оперізувальний герпес відповідної локалізації [8, 9]. Реактивація вірусу вітряної віспи та наступний розвиток оперізувального герпесу зумовлені головним чином порушеннями клітинної ланки імунітету [3]. Закономірно, що здобутки щодо вирішення окремих питань багатогранної проблеми вітряної віспи сприятимуть водночас з'ясуванню окремих проблемних питань оперізувального герпесу.

Обтяжливий вплив фонових розладів імунітету на перебіг вітряної віспи та імовірність розвитку за таких передумов оперізувального герпесу стали підґрунтям для проведення різнопланових наукових досліджень. Домінуюче місце серед них було надано розробленню препаратів для активної імунізації. Вперше живу атенуйовану вакцину проти вітряної віспи розроблено японським вченим Мікіакі Такахаші в 1974 р. Втіленням у практику цієї вакцини підтверджено її ефективність. В Європі активну імунізацію проти вітряної віспи розпочато в 1984 р. вакциною *Varilrix*, розробленою бельгійською компанією «*Glaxo Smith Kline Biologicals*».

В 1995 р. в США вакцинацію проти вітряної віспи було введено у Національний календар щеплень. Про ефективність цього планового профілактичного заходу свідчить наступне. До введення масової вакцинації в США на вітряну віспу щорічно хворіло близько 4 млн осіб, з яких понад 11 тис. підлягали шпиталізації. Уже в першому повідомленні стосовно ефективності масової імунізації проти вітряної віспи було зазначено, що у всіх осіб вакцинація запобігала розвитку середньотяжких та тяжких форм хвороби, а у 86 % вакцинованих – будь-яких клінічних проявів хво-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

роби [10]. Протягом 5 років з часу введення планової вакцинації захворюваність на вітряну віспу в США зменшилась на 78 %. При цьому частка шпиталізованих хворих на вітряну віспу знизилась з 4,2 до 0,6 % [11]. Нагромаджені на сьогодні результати численних спостережень, проведених у різних країнах світу, підтверджують доцільність проведення активної імунізації проти вітряної віспи [12-15].

Оскільки в Україні вакцинацію проти вітряної віспи не включено в Національний календар щеплень, у найближчі роки марно очікувати позитивних зрушень щодо захворюваності на цю висококонтагіозну інфекційну хворобу [16]. Викликає занепокоєння почастищення тяжких та ускладнених форм вітряної віспи, насамперед у дітей. Серед ускладнень вітряної віспи привертають увагу неврологічні, а саме енцефаліт, менінгоенцефаліт [17-19], мієліт [20, 21]. Занепокоєння викликають гнійні запально-деструктивні ураження підшкірних м'яких тканин різних ділянок тіла [22]. Імовірність розвитку тяжких та ускладнених форм вітряної віспи істотно посилюється в умовах сучасних соціально-економічних та екологічних негараздів, що негативно впливають на реактивність організму [23, 24].

Відтак на сьогодні, в умовах стабільно високих показників захворюваності на вітряну віспу, з точки зору невідкладних потреб практичної медицини, вагоме значення слід надати вивченню епідеміологічних та клінічних особливостей сучасної вітряної віспи у дітей різних вікових груп, з'ясуванню причин розвитку ускладнень, потенційно небезпечних в плані несприятливих наслідків хвороби, оптимізації підходів щодо діагностики та лікування різних варіантів перебігу вітряної віспи. Це й визначило мету нашого дослідження.

Пацієнти і методи

Вивчення епідеміологічних особливостей вітряної віспи у дітей базується на даних аналізу результатів епідеміологічних спостережень, проведених у дітей віком від 0 до 14 років, протягом 2000-2011 рр. у м. Львові та Львівській області. Показники захворюваності на вітряну віспу дітей віком 15-18 років не могли бути враховані через відсутність відповідних офіційних статистичних даних до 2007 р. Вплив вікового чинника на динаміку показників захворюваності на вітряну віспу у дітей проаналізовано за даними спостережень, проведених у таких вікових групах: від 0 до 2 років, 3-6 та 7-14 років. Окрему увагу відведено вивченню пренатальної передачі інфекції з наступним розвитком природженої вітряної віспи.

Особливості клінічного перебігу сучасної вітряної віспи у дітей різних вікових груп, включаючи період новонародженості, вивчено за результатами обстеження 262 хворих, шпиталізованих у Львівську обласну інфекційну клінічну лікарню (ЛОІКЛ) протягом вищезазначеного 12-річного періоду епідеміологічних спостережень. З огляду на рідкісність розвитку природженої вітряної віспи та окремих ускладнень, потенційно небезпечних в плані несприятливих наслідків хвороби, для поглибленого вивчення цих клінічних форм вітряної віспи період клініко-епідеміологічних спостережень розширили, окресливши його 2-разово більшим, 24-річним періодом спостережень (1988-2011 рр.).

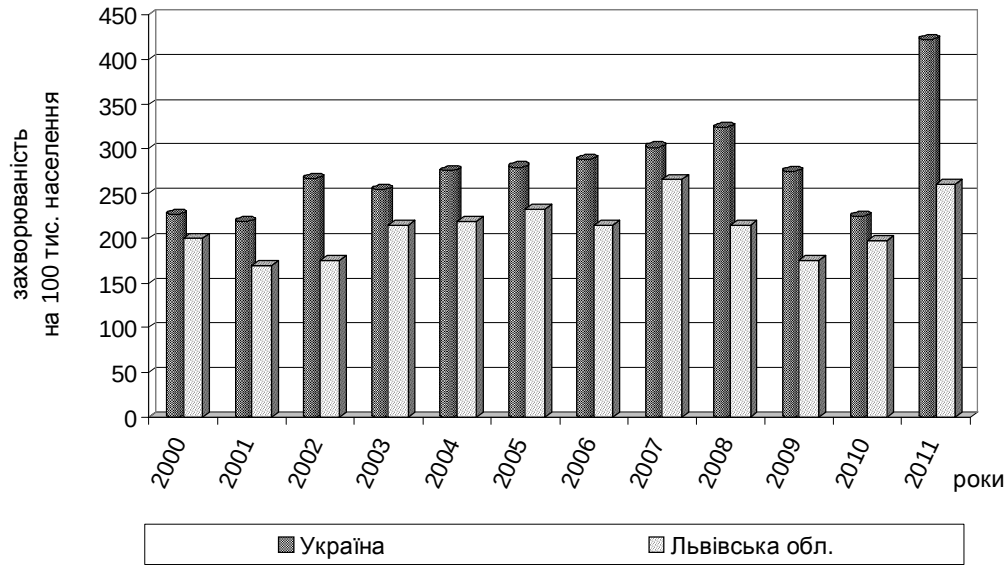
Діагноз вітряної віспи базувався на типових клінічних проявах хвороби з урахуванням даних епідеміологічного анамнезу та результатів загальноприйнятих лабораторних досліджень. За наявності гнійних ускладнень проводили посіви гнійного вмісту з ділянок локальних запальних процесів. У разі позитивних результатів визначали чутливість патогенних бактерій до антибіотиків. За потреби до обстеження хворих залучали консультантів різних фахів, проводили інші допоміжні методи досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення

Співвідношення показників загальної захворюваності на вітряну віспу у Львівській області за період 2000-2011 рр. порівняно з відповідними середніми даними в Україні відображено на малюнку 1.

З малюнка 1 видно, що упродовж останніх 12 років (2000-2011) у Львівській області реєструються високі показники захворюваності на вітряну віспу, коливаючись в межах від 175,6/100 тис. населення (2009 р.) до 265,8/100 тис. населення (2007 р.). Впродовж усіх років спостережень показники захворюваності на вітряну віспу у Львівській області були нижчими від середніх в Україні. Це найбільш чітко ілюструється даними зіставлення відповідних показників у 2008, 2009 та 2011 роках. Водночас виявлено принципову спільність динаміки показників захворюваності на вітряну віспу у Львівській області та в Україні.

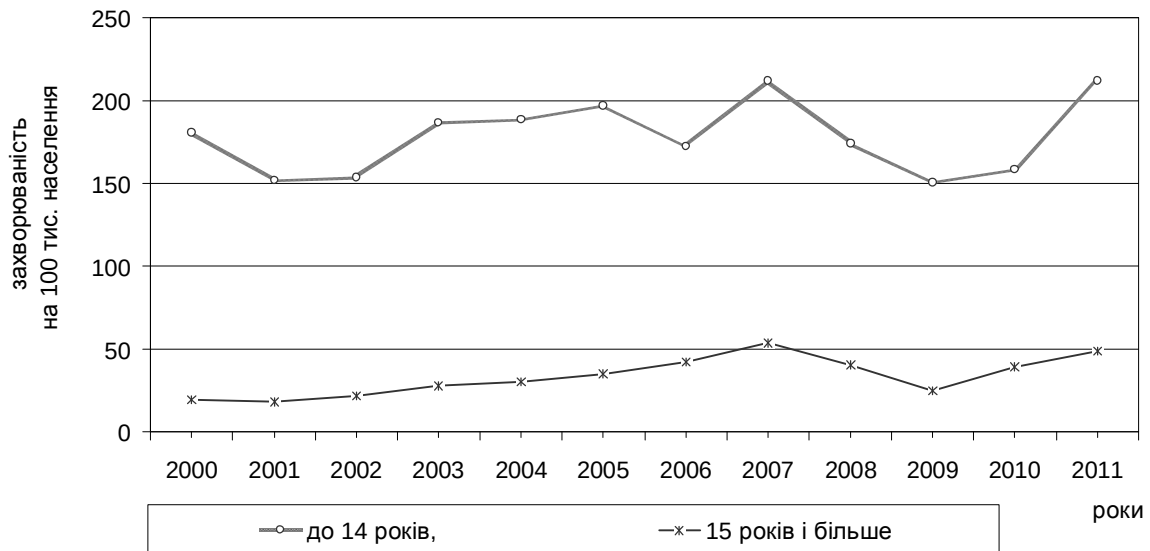
Протягом періоду спостережень показники захворюваності на вітряну віспу міського населення були значно вищими, ніж сільського, в середньому в 16,3 разу, що можна вважати наслідком впливу на ці показники процесів урбанізації. Певне значення може мати також той факт, що мешканці сіл рідше звертаються за медичною допомогою.



Мал. 1. Захворюваність на вітряну віспу в Україні та Львівській області за період 2000-2011 рр.

Випадки захворювання на вітряну віспу у дітей реєструвалися впродовж усього року; чіткого сезонного розподілу захворюваності у дітей не ви-

явлено. Динаміку показників захворюваності на вітряну віспу дітей віком від 0 до 14 років та осіб старшого віку відображено на малюнку 2.



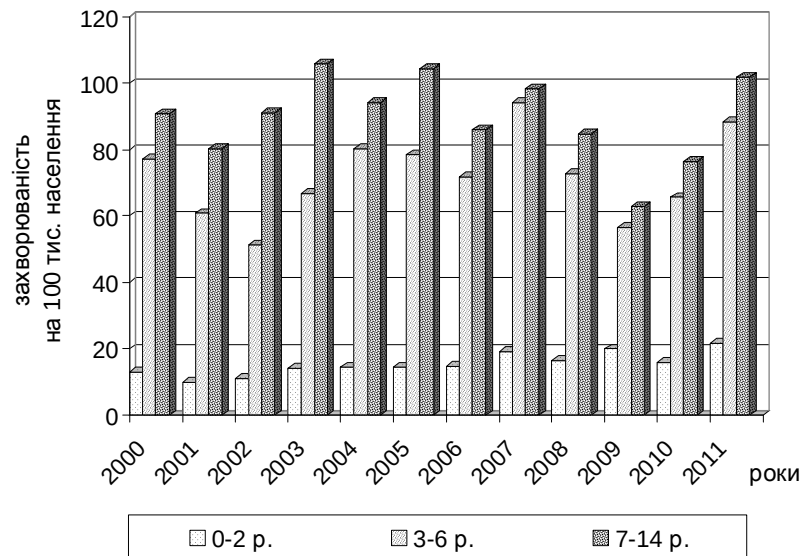
Мал. 2. Захворюваність на вітряну віспу дітей віком до 14 років і осіб старшого віку за період 2000-2011 рр.

З малюнка 2 видно, що упродовж всіх років спостережень показники захворюваності на вітряну віспу дітей віком до 14 років істотно вищі, ніж в осіб старшого віку. Виявлено однотипну спрямованість кривої динаміки показників захворюваності на вітряну віспу з характерними хвиле-

подібними коливаннями. У дітей віком до 14 років ці коливання більш виразні.

Співвідношення показників захворюваності на вітряну віспу у дітей різних вікових груп, виділених в межах вікової групи від 0 до 14 років, відображено на малюнку 3.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 3. Вікова структура захворюваності дітей на вітряну віспу у Львівській області за період 2000 – 2011 рр.

З малюнка 3 видно, що в межах вікової групи дітей від 0 до 14 років найвищий рівень захворюваності на вітряну віспу впродовж 2000-2011 рр. реєструвався у дітей 7-14 років. Показники захворюваності на вітряну віспу у дітей віком 3-6 років були суттєво нижчими. При цьому виявлено неоднозначну різницю між показниками захворюваності в зазначених групах зіставлення. Так, у 2002 р. при різниці показників захворюваності, що становить 33,8/100 тис. населення, у 2007 р. цей показник досягає лише 4,3/100 тис. населення. Чітка тенденція щодо неухильного підвищення захворюваності на вітряну віспу у дітей віком від 0 до 2 років констатована упродовж всього періоду 12-річних епідеміологічних спостережень, завершилася в 2011 р. 2-разовим збільшенням показників захворюваності у дітей цієї вікової групи.

Крім закономірного для вітряної віспи повітряно-крапельного механізму передачі збудника хвороби, особливу увагу слід надати пренатальній передачі інфекції з розвитком природженої вітряної віспи. Поглиблене вивчення рідкісних випадків природженої вітряної віспи, як і деяких ускладнень хвороби, потенційно небезпечних в плані несприятливих наслідків, визначили доцільність розширення періоду епідеміологічних та клінічних спостережень у межах 1988-2011 рр.

Протягом 1988-2011 рр. під нашим спостереженням знаходилося 13 новонароджених, у яких перші клінічні симптоми вітряної віспи появилися на 1-7-й дні життя: у 9 хворих – 1-4-й, у 4 хворих – 6-7-й. Оскільки навіть мінімальна тривалість інку-

баційного періоду вітряної віспи (9 днів) більша від термінів появи перших симптомів хвороби, можливість постнатального інфікування у цих новонароджених виключається. Отже, йдеться про їх пренатальне інфікування – природжену вітряну віспу.

При вивченні даних епідеміологічного анамнезу було з'ясовано, що 9 із 13 вагітних, діти яких захворіли на природжену вітряну віспу на 1-4-й дні життя, напередодні пологів перенесли цю інфекційну хворобу. Ці дані епіданамнезу було враховано лише після того, коли у народжених ними дітей діагностовано типову вітряну віспу. При настанні пологів у вагітних в періоді реконвалесценції у новонароджених переважали легкі форми природженої вітряної віспи (6 із 9 хворих). Очевидно, в цих випадках потрапляння відповідного вірусу в організм плода поєднується з наступним трансплацентарним проникненням дедалі більшої кількості нагромаджених специфічних материнських антитіл. Це може сприяти легшому перебігу хвороби. У 3 із цих новонароджених спостерігалася середньотяжка форма природженої вітряної віспи.

Матері 4 дітей, в яких природжену вітряну віспу діагностовано на 6-7-й дні життя, захворіли на цю інфекційну хворобу за 1-3 дні до пологів. У цих вагітних на час настання пологів ще спостерігалися виразні клінічні симптоми вітряної віспи, продовжувався період висипань.

У 3 із 4 хворих, народжених за наявності у їх матерів під час пологів виразної клінічної симп-

томатики вітряної віспи, природжена вітряна віспа перебігала в середньотяжкій формі. В одного хворого спостерігалася генералізована форма природженої вітряної віспи. Наводимо стислі дані про цей випадок.

Хлопчик Р.Я., мешканець с. Мшана, Городоцького району Львівської області, у віці 12 днів поступив у реанімаційне відділення ЛОІКЛ у вкрай тяжкому стані 16.07.2002 р. (карта стаціонарного хворого № 1835/663). Дитина народилася від першої доношеної вагітності, стрімких пологів, масою тіла 3100 г. З пологового будинку виписаний через три дні. Знаходився на грудному вигодовуванні. На 6-й день життя мати помітила на шкірі тулуба дитини поодинокі елементи висипань. Протягом наступних двох днів появилися нові висипання на шкірі тулуба, кінцівок та волосистої частини голови. Оскільки загальний стан дитини залишався задовільним, висипання не викликали занепокоєння. Проте на 4-й день хвороби дитина стала неспокійною, температура тіла підвищилася до субфебрильної (37,2-37,6 °C). Протягом наступних двох днів на тлі значного порушення загального стану (неспокій, відмова від грудей, зригання, часті рідкі випорожнення) та підвищення температури тіла до 38,2-39,1 °C, шкіра дитини дедалі рясніше покривалася новими елементами міхурцевих висипань. Відтак на 6-й день хвороби дитину доставлено на стаціонарне лікування в ЛОІКЛ з підозрою на тяжку форму вітряної віспи. З епідеміологічного анамнезу з'ясовано, що за 17 днів до пологів мати знаходилася в контакті з хворим на вітряну віспу. В день пологів породілля помітила окремі елементи міхурцевих висипань на шкірі тулуба і лица. Незначне порушення загального стану та навіть констатоване дворазове короткотривале підвищення температури тіла до 37,2 і 37,4 °C не привертало уваги. Очевидно, породілля перенесла легку форму вітряної віспи, а в інкубаційному періоді стала джерелом внутрішньоутробного інфікування народженої нею дитини.

При шпиталізації дитини в реанімаційне відділення ЛОІКЛ спостерігалася суцільне ураження шкіри та видимих слизових оболонок везикульозними елементами вітрянкової екзантеми та енантеми. Загальний стан дитини протягом 4-5 днів залишався вкрай тяжким. На тлі гіпертермії спостерігалися прояви нейротоксикозу, дихальної недостатності та розлади гемодинаміки. Констатована симптоматика поліорганної недостатності віддзеркалювала, очевидно, одночасне специфічне вірусне ураження внутрішніх органів. Завдяки включенню в комплексне лікування ацикловіру (10 мг/кг маси тіла протягом 7 днів в/в),

полівалентного імуноглобуліну (0,2 мл/кг маси тіла протягом 3 днів поспіль в/в), антибіотиків широкого спектру дії, середників стимуляції локальних репаративних процесів в уражених ділянках слизових оболонок і шкіри, проведенню перманентної корекції розладів гомеостазу на 16-й день стаціонарного лікування вдалося досягти повного одужання хворої дитини. Тривалими катамнестичними спостереженнями, проведеними протягом 7 років, підтверджена стійкість повного одужання дитини, яка перенесла в періоді новонародженості генералізовану форму природженої вітряної віспи.

Крім пренатального інфікування та розвитку у 13 дітей природженої вітряної віспи, у 19 дітей в періоді новонародженості спостерігали вітряну віспу постнатального інфікування, що перебігала типово в легкій (7 хворих), середньотяжкій (9) та тяжкій (3 хворих) формах хвороби. Як при пренатальному, так і постнатальному інфікуванні, переважав неускладнений перебіг вітряної віспи. Лише у 7 із 32 (21,8 %) хворих розвинулися бактерійні ускладнення, а саме: піодермія (3 хворих), пневмонія (2), отит (2 хворих). Це визначало необхідність посилення антибактерійного лікування. Всі діти, що захворіли на вітряну віспу в періоді новонародженості, одужали.

За даними наших спостережень, серед ускладнень вітряної віспи у дітей, потенційно небезпечних в плані несприятливих наслідків хвороби, чільне місце належить флегмонозним ураженням підшкірних м'яких тканин різних ділянок тіла.

Упродовж 1988-2011 рр. ми спостерігали 35 хворих на вітряну віспу дітей з флегмонозними ураженнями підшкірних м'яких тканин. З них у 20 хворих перші клінічні симптоми флегмонозних уражень різних ділянок тіла розвинулися на 3-9-й дні хвороби, у 15 хворих – на етапі завершення періоду висипань. На тлі раптового погіршення загального стану та підвищення температури тіла до фебрильних чисел появилися інтенсивні болі в різних ділянках тіла: грудної клітки (14 хворих), черевної стінки (11), поперекової ділянки (7) та стегон (3 хворих). При огляді в цих ділянках спостерігалися почервоніння та ціанотичний відтінок шкіри, визначалася значна інфільтрація підлеглих м'яких тканин. Локальний патологічний процес швидко поширювався на суміжні ділянки тіла. Ефективність лікування флегмонозних ускладнень вітряної віспи забезпечували відповідні хірургічні втручання (здебільшого повторні), з розкриттям та дренажуванням міжфасціальних гнійних

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

заплиців, що проводилися на тлі застосування потужної комбінованої антибіотикотерапії.

В одні дитини віком 1,5 року обширне та глибоке флегмонозно-некротичне ураження правої ступні зумовило необхідність проведення радикального хірургічного втручання з ампутацією дистальних фаланг трьох пальців.

У дівчинки віком 7 років, хворої на вітряну віспу середнього ступеня тяжкості, спостерігали розвиток септикопемії із залученням в патологічний процес декількох великих суглобів, прилеглих м'яких тканин та внутрішніх органів. Проведеним комплексним лікуванням, тривалістю 40 днів, було досягнуто одужання хворої, відновлення втрачених рухових функцій в уражених суглобах. Цей випадок детально описаний нами у 2010 році [25].

Крім наведених вище 35 випадків флегмонозних ускладнень вітряної віспи, у 4 хворих віком 7, 9, 10 і 12 років на етапі підсихання кірочок діагностовано абсцеси в підшкірних м'яких тканинах ділянок живота (2 хворих) та попереку (2 хворих), у яких проведенням відповідних хірургічних втручань досягнуто швидкого одужання.

У 14 із 26 (53,8 %) обстежених хворих з вищепереліченими бактерійними ускладненнями вітряної віспи з ділянок ураження виділено патогенні бактерії: *S. aureus* (7 хворих), *S. pyogenes* (5) та *P. aeruginosa* (2 хворих). При цьому у 3 хворих одночасно виділено *S. aureus* та *S. pyogenes*.

Крім 35 випадків флегмонозних ускладнень вітряної віспи, виявлених нами упродовж 1988-2011 рр., у 2012 році це ускладнення розвинулося протягом одного місяця у 3 дітей віком 2,5-5 років. Ці хворі, жителі різних районів Львівської області, одночасно лікувалися в січні 2012 р. у хірургічному та реанімаційному відділеннях Львівської міської дитячої клінічної лікарні. Цей факт викликає занепокоєння як своєрідний провісник імовірного почастішання флегмонозних ускладнень вітряної віспи у дітей. Доцільно також зазначити, що у 24 із 35 (68,8 %) хворих флегмонозні ураження при вітряній віспі розвинулися протягом останніх 12 років (2000-2011), тобто в 2,2 разу частіше, ніж впродовж попереднього 12-річного етапу спостережень.

Висновки

1. При захворюванні на вітряну віспу вагітних напередодні пологів може реалізуватися пренатальна передача інфекції з розвитком у новонароджених клінічно маніфестних форм вітряної віспи.

2. На тлі стабільно високих показників захворюваності на вітряну віспу протягом останніх 12 років констатовано 2-разове збільшення захворюваності на цю інфекцію дітей віком від 0 до 2 років.

3. Серед ускладнень вітряної віспи у дітей, потенційно небезпечних в плані несприятливих наслідків хвороби, на сьогодні чільне місце належить флегмонозним ураженням підшкірних м'яких тканин різних ділянок тіла, схильних до епіфасціального поширення та генералізації інфекції із залученням в патологічний процес внутрішніх органів.

4. Імовірність проникнення при вітряній віспі патогенних бактерій через ерозивні поверхні везикульозних елементів висипань визначає необхідність спостереження за хворим до повного завершення епітелізації уражених ділянок шкіри.

Література

1. Крамарев С.О. Особливості сучасного перебігу вітряної віспи у дітей / С.О. Крамарев, В.В. Євтушенко // Современная педиатрия. – 2006. – № 3. – С. 39-46.
2. Чудная Л.М. Ветряная оспа: анализ проблемы и пути решения / Л.М. Чудная, А.И. Гриневич // Сучасні інфекції. – 2002. – № 2. – С. 117-120.
3. Heininger U. Ветряная оспа / U. Heininger, J.F. Seward // Therapia. – 2007. – № 1. – С. 9-20.
4. Зубленко О.В. Вітряна віспа в Україні та сучасний підхід до її профілактики / О.В. Зубленко // Сімейна медицина. – 2006. – № 2. – С. 90-92.
5. Современные особенности течения ветряной оспы у взрослых / [Е.В. Рябоконь, О.И. Гостищева, Н.С. Ушенина и др.] // Патология. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 96-99.
6. Клінічні особливості вітряної віспи у дорослих / Б.М. Дикий, О.П. Бойчук, О.Є. Кондрин та ін. // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 3. – С. 88-89.
7. Трихліб В.І. Вітряна віспа в осіб молодого віку / В.І. Трихліб, Б.М. Горішній // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2. – С. 65-69.
8. Gnann J.W. Опоясывающий герпес / J.W. Gnann, R.J. Whitley // Therapia. – 2006. – № 10. – С. 46-50.
9. Hambleton S. Ветряная оспа и опоясывающий герпес / S. Hambleton, A.A. Gershon // Therapia. – 2007. – № 1. – С. 9-20.
10. Izurieta H.S. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center / H.S. Izurieta, P.M. Strebel, P.A. Blake // JAMA. – 1997. – Vol. 278, N 5. – P. 1495-1499.
11. Live attenuated Varicella virus vaccine: efficacy trial in healthy children / [J. Seward, B. Watson, C. Peterson et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 287, N 5. – P. 606-611.
12. Varicella vaccination in immunocompromised children contacts / [L. Bertoluzzo, A. Timitilli, C. Micalizzi et al.] // Abstracts 5th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases – WSPID (Bangkok, Thailand, November 15-18, 2007). – 2007. – P. 190.

13. Etienne J. Vaccination: actualites et perspectives / J. Etienne // INSERM Expertise collective. Paris. – 1999. – P. 294-295.
14. Representation of varicellae for a three year period with children / I. Timovski, V. Angelovska, V. Timovski, S. Naunova // Abstracts 5th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases – WSPID (Bangkok, Thailand, November 15-18, 2007). – 2007. – P. 260.
15. Prospective surveillance of hospitalizations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents / [J. Bonhoeffer, G. Baer, B. Muehleisen et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2005. – Vol. 164. – P. 366-370.
16. Задорожна В.І. Дитячі інфекційні хвороби та перспективи сучасної вакцинології / В.І. Задорожна // Профілактична медицина. – 2008. – № 2. – С. 63-68.
17. Харченко Г.А. Энцефалит при ветряной оспе / Г.А. Харченко, Л.С. Чанпалова // Педиатрия. – 1991. – № 6. – С. 83-84.
18. Ветряночный энцефалит / [А.В. Краснов, Г.И. Кожевина, Е.Н. Воронина и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2009. – № 3 (38). – С. 35-37.
19. Cerebellar ataxia due to varicella in children / [J. Kavaliotis, A. Sakellariopoulou, E. Stergiou et al.] // Abstracts 5th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases – WSPID (Bangkok, Thailand, November 15-18, 2007) – 2007. – P. 251.
20. Мієліт – ускладнення вітряної віспи, що трапляється нечасто / В.П. Малий, П.В. Нартов, О.В. Волобуєва, В.Н. Братусь // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 4. – С. 92-93.
21. Ветряночный миелит / [С.А. Мальмберг, О.Ю. Хаванская, В.В. Дьякова и др.] // Неврологический журнал. – 2004. – № 5. – С. 33-37.
22. Морозов Э.Ф. Опыт лечения некротической флегмоны подкожной клетчатки у детей на фоне ветряной оспы / Э.Ф. Морозов, Ю.Э. Шимкус // Актуальные вопросы детской хирургии. – 1989. – Т. 122. – С. 43-45.
23. Злоякісний перебіг вітряної віспи у дітей Донецького регіону / [Н.П. Скородумова, А.І. Бобровицька, Л.О. Гончарова та ін.] // Тяжкі форми інфекційних хвороб і невідкладні стани: матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (16-17 травня 2002 р., Дніпропетровськ). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 191-192.
24. Фролов В.М. Цитокіновий профіль у хворих з ускладненнями вітряної віспи / В.М. Фролов, І.В. Лоскутова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ – Луганськ – Харків, 2006. – Вип. 1 (70). – С. 100-106.
25. Прокопів О.В. Септикопемія як ускладнення вітряної віспи / О.В. Прокопів, А.І. Мостюк, Н.М. Прикуда // Сучасні інфекції. – 2010. – № 1. – С. 83-86.

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF CURRENT CHICKEN POX IN CHILDREN

O.V. Prokopiv, A.I. Mostiuk, N.M. Prykuda

SUMMARY. *The data of wavy dynamics of constantly high chicken pox incidence rate in persons of all age groups for the last 12 years has been analyzed. The particle of children under 14 having chicken pox constitutes 85.1% on average. A 2-fold increase of chicken pox incidence rate of children from 0 to 2 years old has been recorded. The data on prenatal infection with the development of clinically manifest forms of congenital chicken pox in newborns has been presented. Among the potentially dangerous complications of chicken pox in children in terms of adverse effects, nowadays the leaders are the phlegmonous lesions of subcutaneous soft tissues of parts of the body prone to epifastial expansion and infection generalization with involvement into the pathological process of internal organs.*

Key words: *Chicken pox, incidence, children, prenatal infection, complications, phlegmon.*

Отримано 11.04.2012 р.

К.С. Полов'ян, М.Д. Чемич

ЗМІНИ ЦИТОКІНІВ, МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКУ ТА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ ПРИ ВИКОРИСТАННІ НАНОСРІБЛА

Медичний інститут Сумського державного університету

Наведені результати дослідження впливу наносрібла на перебіг гострих кишкових інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, рівні цитокінів, стан місцевого імунітету, мікробіоценозу кишечника та інтегративні показники ендогенної інтоксикації. Доведено, що використання колоїдного цитрату наносрібла приводить до швидшої нормалізації випорожнень, скорочення тривалості больового синдрому, терміну перебування хворого в стаціонарі та регресу дисбактеріозу кишечника.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, умовно-патогенна мікрофлора, дисбактеріоз, інтерлейкіни, інтегративні показники ендогенної інтоксикації, колоїдний цитрат наносрібла.

В Україні зростає захворюваність на гострі кишкові інфекції (ГКІ), спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ) родини *Enterobacteriaceae*. Оскільки їх тривалість у більшості випадків складає близько 1-3 діб, населення переважно вдається до самолікування, внаслідок чого офіційні статистичні дані не відображають реальну захворюваність у повному обсязі [1].

Клініко-лабораторними даними підтверджено, що глибокий дисбактеріоз і ГКІ можуть провокувати синтез антитіл, які здатні перехресно реагувати з антигенами різних органів людини, спричиняючи розвиток автоімунних хвороб [2]. Також ГКІ виступають у ролі пускового фактору розвитку синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) шляхом збільшення проникності кишкового бар'єру, транслокації кишкової мікрофлори та її токсичних компонентів через слизову оболонку кишечника [3]. Під впливом ендотоксинів клітини сполучної тканини, макрофаги, нейтрофіли та тромбоцити починають продукувати біологічно активні речовини (БАР) і цитокіни [4]. У патогенезі інфекційного захворювання цитокіни відіграють ключову роль як медіатори запалення та завершення даного процесу [5]. При ГКІ інтерлейкіни ініціюють

та регулюють як деструктивні процеси, так і захисні регенеративно-відновлювальні зміни в тканинах травного каналу та інших органів [6]. Обговорюються перспективи оцінки цитокінового статусу для раннього виявлення хворих з підвищеним ризиком розвитку ускладнень, можливим затяжним перебігом інфекції та для своєчасної корекції лікування [7].

У результаті широкого застосування антибактерійних препаратів у мікроорганізмів відбувається формування полірезистентності до лікарських засобів, що потребує перегляду пріоритету етіотропного лікування при ГКІ [8]. У сучасному світі наномедицина займає особливе місце серед напрямків науково-практичної діяльності людини. Нанотехнології пропонують в якості препарату з бактерицидними та імуностимулювальними властивостями колоїдний цитрат наносрібла з розмірами наночастинок 25 нм. Такі розміри дозволяють займати велику площу, що призводить до збільшення контакту срібла зі збудниками інфекційних захворювань, значно покращуючи його дію [9].

Мета дослідження – встановити вплив колоїдного цитрату наносрібла на вміст цитокінів, стан місцевого імунітету, мікробіоценозу кишечника та клінічний перебіг ГКІ, спричинених УПМ.

Пацієнти і методи

Обстежено 40 хворих на ГКІ, зумовлені УПМ, госпіталізованих у Сумську обласну клінічну інфекційну лікарню ім. З.Й. Красовицького, середній вік яких склав $(35,11 \pm 2,93)$ роки. Процедура обстеження хворих відповідала стандартам етичного комітету. В усіх пацієнтів ГКІ діагностована на підставі типових клінічних, епідеміологічних і лабораторних даних.

Залежно від призначення лікувальних засобів хворі були поділені на дві групи по 20 осіб у кожній: 1-а група пацієнтів отримувала базисну терапію – промивання шлунка і/або кишечника, дієту, регідrataцію, ферменти та ентеросорбенти; 2-а – колоїдний цитрат

наносрібла 10 мг/л по 100 мл три рази на добу протягом 5 днів на тлі базисної терапії.

Групи пацієнтів були зіставні за етіологією, клінічною формою захворювання, ступенем тяжкості та зневоднення. За даними анамнезу життя та об'єктивного обстеження, супровідна патологія травного каналу та гепатобіліарної системи у хворих обох груп була відсутня.

Групу порівняння склали 20 клініко-анамнестично здорових донорів із Сумського обласного центру служби крові і трансфузіології.

Вивчали динаміку основних клінічних симптомів при ГКІ. Для етіологічної верифікації ГКІ, спричинених УПМ, проводили бактеріологічне та серологічне дослідження. Наявність рота- та астровірусів у якості збудників недуги виключали за допомогою швидких тестів «Pharmasco». Виконували загальний аналіз крові (аналізатор Cobas Micros), дослідження рівнів IgA, IL-1 β і IL-4 у сироватці крові методом твердофазового імуноферментного аналізу (аналізатор Immuno Chem-2100, тест-системи Вектор Бест), визначали стан мікробіоценозу кишечника, розраховували інтегративні показники ендогенної інтоксикації при госпіталізації і на 5-6-у добу з моменту захворювання. При вивченні мікробіоценозу кишечника визначали кількість представників мікробіоти в Ig КУО/г. Обчислювали інтегративні показники ендогенної інтоксикації: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛК), лімфоцитарний індекс (Ілімф).

Усі дані заносили в «Електронну карту дослідження». Результати клінічного спостереження та проведених досліджень були піддані статистичній обробці. Для проведення обчислень використовували програму Microsoft Office Excel 2003 і наступні алгоритми: запис полів списку для обстежених, заповнення цих полів, власне обчислення, побудова таблиць і діаграм.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстежених кількість чоловіків і жінок була однаковою, склала по 10 осіб у кожній групі. Пацієнти були госпіталізовані на (1,26 $\pm$ 0,07) добу від початку захворювання.

Бактеріологічне підтвердження діагнозу було здійснено в усіх випадках. У хворих досліджуваних груп у динаміці відбувалося наростання титру антитіл до збудників ГКІ при проведенні реакції аглютинації з автокультурою. Чільне місце в етіології займає комбінована інфекція (25 %), що вказує на тісні мікробіоценотичні зв'язки між УПМ, можливість бути симбіонтами в складі мікрофлори товстої кишки.

Етіологічним чинником частіше була *K. pneumoniae* (17,5 %), яка також домінувала серед

асоціантів при комбінованій інфекції (60 %). У 5 (12,5 %) хворих у якості збудника ГКІ був *S. aureus*. У 10 % обстежених виділені *Enterobacter cloacae* і *Proteus mirabilis*; в однакової кількості хворих – по 3 (7,5 %) особи – виявляли *Citrobacter freundii* та *Morganella morganii*. Серед збудників меншість склали *Pseudomonas aeruginosae* (5 %) і *E. coli* гемолізувальна (2,5 %). В особи з симптомами ГКІ, що повернулася з АР Крим, була виділена *Haffnia* (2,5 %).

Досліджені хворі з обох груп були зіставні за клінічними формами.

Більшість склали особи з гастроентеритною формою ГКІ, тоді як ентеритна форма недуги зустрічалася в 3,5 разу, а гастритна в 4,5 разу рідше. Гастроентероколітна форма встановлена в одного пацієнта 1-ї групи.

Усі обстежені мали середньотяжкий перебіг захворювання і такі симптоми, як біль у животі, діарея, загальна слабкість, гарячка, ознаки зневоднення 1-го ступеня зустрічалися з однаковою частотою в обох групах, за винятком патологічних домішок у калі, які відмічали двоє хворих 2-ї групи.

При госпіталізації частота випорожнень (1-а група (8,13 $\pm$ 1,74) і 2-а (5,74 $\pm$ 1,12) рази на добу, $p>0,05$) і ступінь підвищення температури тіла (відповідно (37,18 $\pm$ 0,19) і (37,58 $\pm$ 0,13) °C, $p>0,05$) не відрізнялися в хворих досліджуваних груп.

Тривалість блювання, гарячки була однаковою у хворих обох груп. Застосування різних схем лікування більшою мірою вплинуло на тривалість болювального та діарейного синдромів, що було статистично достовірним. Так, у хворих 2-ї групи швидше порівняно з 1-ю зникнув біль у животі, на (3,79 $\pm$ 0,24) і (5,38 $\pm$ 0,31) доби відповідно, $p<0,001$. Також у пацієнтів, що отримували колоїдний цитрат наносрібла, в більш ранні терміни відбувалася нормалізація випорожнень (1-а група – (5,06 $\pm$ 0,34) доби, 2-а – (4,05 $\pm$ 0,26) доби, $p<0,05$). Також зменшувалася тривалість ліжко-дня у хворих 2-ї групи (5,53 $\pm$ 0,18) доби порівняно з 1-ю (6,44 $\pm$ 0,30) доби, $p<0,01$.

Таким чином, використання колоїдного цитрату наносрібла при ГКІ приводить до швидшої нормалізації випорожнень, скорочення тривалості болювального синдрому та терміну перебування хворого в стаціонарі.

Як видно з таблиці 1, у гострий період захворювання у пацієнтів обох груп відбувалося збільшення ЛІІ, ГПІ, ІЗЛК і зниження Ілім, та ці зміни не залежали від приналежності до тієї чи іншої

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

групи ($p>0,05$). Проведення контрольних досліджень крові в усіх реконвалесцентів дозволило встановити зменшення ЛПІ, ГПІ, ІЗЛК до норми, порівняно з гострим періодом і показниками контрольної групи ($p<0,001$). Також відбувалося зростання Ілім у хворих обох груп ($p<0,001$), що

свідчило про нормалізацію кількісного складу лейкоцитарної формули, достатній рівень відповіді клітинної ланки імунітету. При виписуванні зі стаціонару показники ендогенної інтоксикації у досліджених групах статистично не різнилися між собою ($p>0,05$).

Таблиця 1

Зміни інтегративних показників ендогенної інтоксикації залежно від терміну та використаних лікувальних середників ($M\pm m$)

Показник		Група		
		контрольна (n=20)	1-а (n=20)	2-а (n=20)
ЛПІ	а	0,79±0,10	4,27±0,79*	4,76±0,73*
	б		0,97±0,19*,**	0,96±0,18*,**
ГПІ	а	0,79±0,10	5,91±1,21*	5,60±0,87*
	б		0,97±0,20*,**	0,97±0,18*,**
ІЗЛК	а	1,83±0,10	4,67±0,62*	5,34±0,67*
	б		1,94±0,25*,**	1,92±0,17*,**
Ілім	а	0,51±0,03	0,24±0,05*	0,21±0,03*
	б		0,56±0,07*,**	0,55±0,06*,**

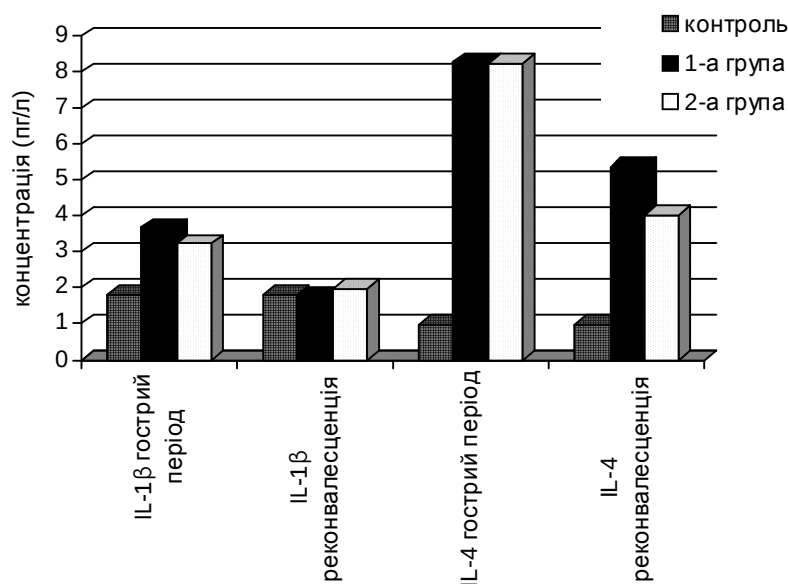
Примітки (тут і далі): а – гострий період, б – рання реконвалесценція; * – достовірна різниця показників щодо контрольної групи ($p<0,001$); ** – щодо першої групи ($p<0,05-0,001$); *** – щодо гострого періоду в групі.

Виходячи з наведених показників ендогенної інтоксикації, можна зробити висновок про безпечність використання колоїдного цитрату наносрібла при ГКІ, спричинених УПМ, як такого, що не збільшує рівень ендогенної інтоксикації організму.

При госпіталізації у загальному аналізі крові хворих 1-ї і 2-ї груп встановлено зростання порівняно з контролем, рівня лейкоцитів (відповідно $(9,21\pm1,09)$, $(9,94\pm1,31)$ і $(5,99\pm0,31)\times10^9/\text{л}$,

$p<0,001$), але дані показники не перевищували загальноприйнятих значень норми. У період ранньої реконвалесценції в осіб 1-ї і 2-ї груп спостігалось зниження вмісту лейкоцитів до $(6,46\pm0,50)$ і $(5,67\pm0,44)$ Г/л відповідно, $p<0,001$. Показники ШОЕ у хворих обох груп не відрізнялися від норми.

Призначення різних лікувальних середників впливало на рівні вмісту прозапального IL-1 β і протизапального IL-4 інтерлейкінів (мал. 1).

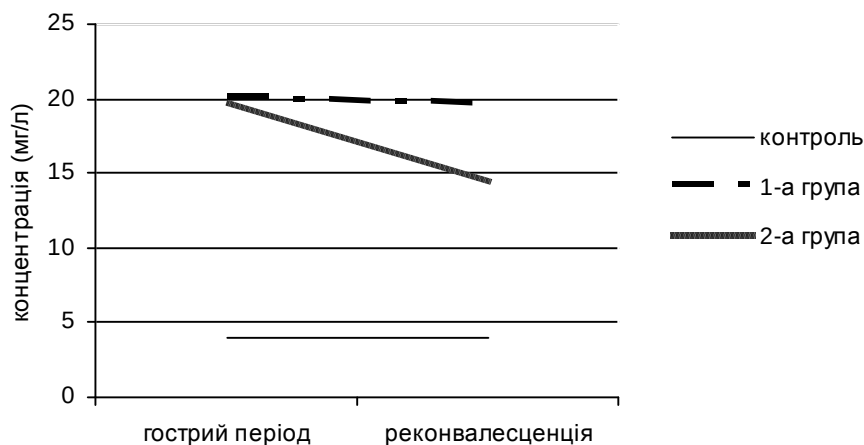


Мал. 1. Рівні вмісту IL-1 β і IL-4 у пацієнтів досліджуваних груп.

На малюнку 1 можна побачити, що при госпіталізації у хворих 1-ї і 2-ї груп встановлено зростання, порівняно з нормою, IL-1 β – відповідно ($3,67 \pm 0,40$), ($3,22 \pm 0,26$) і ($1,81 \pm 0,03$) пг/л, ($p < 0,001$) і IL-4 – відповідно ($8,26 \pm 0,52$), ($8,24 \pm 0,53$) і ($0,97 \pm 0,13$) пг/л, ($p < 0,001$). Це свідчить про значні запальні зміни в травному каналі у відповідь на вторгнення збудника ГКІ. У період ранньої реконвалесценції в осіб 1-ї і 2-ї груп спостерігалось зниження до норми IL-1 β ($1,80 \pm 0,10$) і ($1,97 \pm 0,09$) пг/л відповідно, ($p < 0,001$); рівні IL-4 були менші, ніж у гострому

періоді ($p < 0,001$), але не досягали норми – відповідно ($5,36 \pm 0,43$) і ($4,03 \pm 0,46$) пг/л, ($p < 0,001$). Нижча концентрація IL-4 у період ранньої реконвалесценції у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$) вказує на зменшення ризику активації клітинної ланки імунітету на представників мікробіоти та зниження ризику можливого формування хронічної патології травного каналу порівняно з пацієнтами 1-ї групи.

Також призначені лікувальні середники неоднаково вплинули на ланку місцевого імунітету (мал. 2).



Мал. 2. Динаміка рівнів sIgA у сироватці крові залежно від використаних середників.

На початку лікування в усіх пацієнтів встановлено зростання в 4 і більше разів, порівняно з нормою, sIgA у сироватці крові: 1-а група – ($20,10 \pm 1,55$) мг/л, 2-а – ($19,62 \pm 1,57$) мг/л і норма – ($4,05 \pm 0,36$) мг/л, $p < 0,001$. Ці зміни є закономірними при стимуляції гуморальної ланки імунітету у відповідь на патоген. Але у період раннього одужання в хворих на ГКІ вищий вміст sIgA свідчить про місцеве запалення травного каналу за відсутності скарг. У динаміці концентрація sIgA у пацієнтів досліджуваних груп не досягала значень контролю ($p < 0,001$). Вищий рівень вмісту sIgA в сироватці крові хворих 1-ї групи, порівняно з 2-ю – відповідно ($19,62 \pm 1,57$) і ($14,38 \pm 1,16$) мг/л, ($p < 0,05$), вказує на значніші запально-деструктивні зміни травного каналу та необхідність посилення санації.

Загальновідомо, що у клінічно здорових осіб у різні періоди життя відбуваються зміни показників мікробіоценозу кишечника, що обумовлено морфо-функціональними перебудовами макроорганізму, характером харчування, руховою ак-

тивністю, шкідливими звичками, екологічними факторами [10]. З метою встановлення показників норми в популяції Північно-Східного регіону України в сучасних умовах був досліджений стан мікробіоценозу кишечника здорових осіб (контрольна група). Виявлено, що кількість біфідобактерій і лактобацил була на одному рівні – відповідно ($7,90 \pm 0,07$) і ($7,75 \pm 0,10$) Ig КУО/г при загальному вмісті кишкової палички ($7,51 \pm 0,12$) Ig КУО/г. Патогенних мікроорганізмів родини кишкових, *E. coli* зі слабкими ферментними властивостями, гемолітичної кишкової палички та стафілококів в обстежених осіб не виявлено, що відповідає загальноприйнятим показникам норми. У двох випадках була виявлена *Klebsiella pneumoniae* в допустимій кількості ($0,51 \pm 0,35$) Ig КУО/г. Гриби роду *Candida* були в двох осіб і не перевищували значення норми – ($0,35 \pm 0,24$) Ig КУО/г.

Як видно з таблиці 2, до лікування в обох групах хворих кількість біфідобактерій і лактобацил на 1-2 порядки була меншою порівняно з контролем. У динаміці відбулося подальше зниження

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

концентрації даних представників нормальної мікрофлори кишечника. У період ранньої реконвалесценції у 2-й групі хворих, порівняно з 1-ю, були нижчими рівні загальної кількості *E. coli*, інших

представників УПМ, що свідчить про менший ступінь дисбактеріозу. Кількість грибів роду *Candida* в динаміці практично не відрізнялася від показників норми.

Таблиця 2

Динамічні зміни мікробіоценозу кишечника в обстежених осіб (M±m)

Показник (lg КУО/г)	Група				
	контрольна (n=20)	1-а (n=20)		2-а (n=20)	
		а	б	а	б
Біфідобактерії	7,90±0,07	5,75±0,86*	3,50±1,02*	5,32±0,86*	4,89±0,88*
Лактобацили	7,75±0,10	6,25±0,78	4,13±0,94*	6,05±0,74*	4,95±0,89*
<i>E. coli</i> зі слабкими ферментними властивостями	0,00±0,00	0,18±0,13	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Загальна кількість <i>E. coli</i>	7,51±0,12	7,67±0,10	7,66±0,07	7,59±0,11	7,47±0,06**
Гемолітична <i>E. coli</i>	0,00±0,00	1,52±0,82	0,00±0,00	0,45±0,45	0,00±0,00
Інші УПМ	0,51±0,35	2,74±0,92*	2,77±0,93*	2,36±0,82*	0,52±0,36**, ***
Гриби роду <i>Candida</i>	0,35±0,24	0,89±0,48	0,87±0,47	0,93±0,42	0,48±0,33

Грунтуючись на отриманих даних, були встановлені кореляційні зв'язки між гематологічними, імунологічними та мікробіотичними показниками. Серед представників мікробіоти слабкі негативні зв'язки між біфідобактеріями і УПМ (-0,24, $p<0,05$) і біфідобактеріями з грибами роду *Candida* (-0,27, $p<0,05$) вказують на зростання кількості просвітної мікрофлори при зниженій концентрації мукозної. До того ж, слабкі прямі зв'язки між грибами роду *Candida* і ЛІІ (+0,28, $p<0,05$) та ІЗЛК (+0,29, $p<0,05$) свідчать про стимулювальний вплив даних представників мікробіоти кишечника на розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Виявлені зв'язки середньої сили між підвищеним рівнем *slgA* і біфідобактеріями (-0,42), іншими представниками УПМ (+0,42) і *S. aureus* (+0,32, $p<0,01$); позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між IL-4 і гемолітичною *E. coli* (+0,46, $p<0,01$), з іншими представниками УПМ – слабкий позитивний (+0,26, $p<0,05$) вказують на активацію системного та місцевого імунітету при виникненні дисбіотичних станів.

Висновки

1. Використання колоїдного цитрату наносрібла при ГКІ, спричинених УПМ, приводить до швидшої нормалізації випорожнень, скорочення тривалості больового синдрому і терміну перебування хворого в стаціонарі та регресу дисбактеріозу кишечника.

2. Призначення колоїдного цитрату наносрібла безпечно при ГКІ, спричинених УПМ, і не підвищує рівень ендогенної інтоксикації організму.

3. Проведені гематологічні, імунологічні та мікробіотичні дослідження вказують на необхідність

вивчення цитокинового профілю, стану місцевого імунітету та мікробіоценозу кишечника з метою моніторингу ефективності терапії ГКІ для своєчасного запобігання можливим ускладненням, формуванню хронічної патології травного каналу.

Література

1. Возианова Ж.И. Диареогенные кишечные палочки / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. – 2008. – № 3. – С. 4-9.
2. Schlieker Ch. Prevention and reservation of protein aggregation by molecular chaperones in *E. coli* cytosol: implications for their applicability in biotechnology / Ch. Schlieker, B. Bukau, A. Mogk // Bacteriol. – 2007. – Vol. 94. – P. 13-24.
3. Маржохова М.Ю. Некоторые показатели синдрома интоксикации при острых кишечных инфекциях / М.Ю. Маржохова, М.А. Башиева, Ж.М. Желихаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 39-42.
4. Клініко-патогенетичне обґрунтування ентеросорбційної терапії інфекційних хвороб / [М.А. Андрейчин, В.Г. Ніколаєв, Я.І. Йосик та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 4 (62). – С. 63-69.
5. Железникова Г.Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний / Г.Ф. Железникова // Инфекционные болезни. – 2008. – Т.6, № 3. – С. 70-76.
6. Жаркова Т.С. Значення прозапальних цитокинів при шигельозі у дітей / Т.С. Жаркова, С.В. Кузнецов // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 4. – С. 96-98.
7. Variation and significance of serum and stool IL-18 and IFN- γ levels in children with rotavirus enteritis / [Y. Gao, Y. Jin, Y. Liu et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Le Za Zhi. – 2006. – Vol. 8, N 4. – P. 304-306.
8. Копча В.С. Корекція мікробіоценозу при лікуванні гострих кишкових інфекцій / В.С. Копча, С.А. Деркач // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2. – С. 31-37.
9. Farah A.A. Chemically stable silver nanoparticle-crosslinked polymer microspheres / A.A. Farah, R.A. Alzarev-Puebla, H. Fenniri // Colloid Interface Science. – 2008. – Vol. 319, N 2. – P. 572-576.

10. Возрастные особенности дисбиоза толстой кишки / [Л.В. Катаева, К.Б. Степанова, Т.Ф. Степанова и др.] // Журн. микробиол. – 2010. – № 1. – С. 76-80.

CHANGES IN LEVELS OF CYTOKINES, INTESTINAL MICROFLORA AND CLINICAL COURSE OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS WITH USING NANOSILVER

K.S. Polovyan, M.D. Chemych

SUMMARY. In the article were given the results of the influence of nanosilver on the course of acute intestinal infections caused by conditionally

pathogenic microorganisms and levels of cytokines, the state of local immunity, intestinal microflora and integrated parameters of endogenous intoxication. It is shown that the use of colloidal citrate of nanosilver leads to more rapid normalization of defecation, reduction in duration of pain syndrome, duration of hospitalization of patients and progression of bacterial overgrowth.

Key words: acute intestinal infection, pathogenic microflora, bacterial overgrowth, interleukins, integrative indices of endogenous intoxication, colloidal citrate of nanosilver.

Отримано 10.06.2011 р.

© Ковальчук М.Т., Климнюк С.І., 2012
УДК 616.511.4/5+616.993.1/.995.132.42]-06:616/311/32-008.87

М.Т. Ковальчук, С.І. Климнюк

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ РОТОГЛОТКИ У ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА ТА РОЗАЦЕА ІЗ СУПУТНИМИ ЛЯМБЛІОЗОМ І ДЕМОДЕКОЗОМ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Вивчено мікробіоценоз ротоглотки хворих на розацеа та розацеа в поєднанні із лямбліозом і демодекозом. Показано, що шкіру колонізують аеробні та факультативно анаеробні бактерії, серед яких переважають стафілококи, мікрококи, аеробні бацили, що утворюють спори, стрептококи та ентеробактерії. Склад мікробіоценозів відрізняється у різних груп хворих. Найвищий рівень колонізації притаманний стафілококам (Ig 4,63–Ig 5,35 КУО/см²). Він достовірно нижчий у хворих на розацеа в поєднанні з лямбліозом порівняно з іншими групами хворих. У пацієнтів із розацеа в поєднанні з лямбліозом та демодекозом суттєво вищий популяційний рівень угруповань стрептококів та ентеробактерій. Частота виявлення стафілококів вища у хворих на розацеа в поєднанні із лямбліозом та демодекозом, у той же час цей показник для *Corynebacterium* spp. в 1,6 рази нижчий, ніж в осіб із розацеа. Частка домінантів стафілококового угруповання – *S. haemolyticus* і *S.*

epidermidis – становить 62,5–93,1 %. *S. aureus* преваляють у хворих на розацеа в поєднанні з лямбліозом та демодекозом.

Ключові слова: розацеа, лямбліоз, демодекоз, ротоглотка, мікробіоценоз.

За даними літератури, нормальну мікрофлору людини складають сукупність багатьох мікроорганізмів, які виявляють на шкірі і слизових оболонках порожнинних органів макроорганізму, що мають здатність сполучатися із зовнішнім середовищем [1, 2].

За щільністю мікробного обсіменіння ротоглотка після товстої кишки займає друге місце, в зішкрябах зі слизової оболонки ротової порожнини виявляють до 10¹² КУО/мл, а в 1 мл слини – більше 10⁸ мікроорганізмів [3]. В нормі мікрофлора ротоглотки представлена різними видами аеробних та анаеробних мікроорганізмів, так як

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

даний топодем виявляє сприятливі умови для розвитку та розмноження мікрофлори [4, 5]. Серед них переважають лактобацили, слинні стрептококи, біфідобактерії, пропіоновокислі бактерії, бактероїди, дріжджоподібні гриби [5-7]. Лише за рахунок захисних факторів слини та складу нормофлори, яка володіє високою антагоністичною активністю стосовно умовно-патогенної флори, здійснюється пригнічення надлишкового росту мікрофлори і захист ротоглотки від колонізації нетиповими для даного біотопу мікроорганізмами. Окрім того, індигенні мікроорганізми ротоглотки виявляють імуностимулюючу, синтезуючу (сприяють утворенню вітамінів, фізіологічно активних метаболітів), елімінуючу (руйнують токсини, алергени, мутагени і канцерогени) активність. Якщо ж захисні фактори нормофлори ротоглотки недостатні, то патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми, накопичуючись, сприяють розвитку запального процесу на слизових оболонках, зокрема в ротоглотці [7-12].

За даними досліджень Іконнікової Н.А. (2005), зміни мікрофлори шкіри обличчя та кишечника у хворих на розацеа веде до зміни клінічної картини дерматозу [13]. Так як не існує єдиної точки зору стосовно впливу сукупної мікрофлори (як на шкірі, так і на слизових ротоглотки та кишечника) на патологічні зміни при розацеа, то ця проблема залишається актуальною [14].

Метою роботи було вивчення мікробіоценозів ротоглотки у хворих на розацеа та розацеа в поєднанні із лямбліозом і демодекозом.

Пацієнти і методи

Бактеріологічним методом досліджено проби із ротоглотки 121 хворого на розацеа різної статі (переважали особи жіночої статі) із супутніми паразитозами: розацеа без паразитозів – I група (22 осіб), розацеа із супутнім лямбліозом – II група (40 пацієнтів) та розацеа в поєднанні із лямбліозом і демодекозом – III група (59 обстежених).

Матеріал із ротоглотки забирали стерильним тампоном, ретельно суспендували в 1 мл бульйону, умовно приймаючи за розведення 1:10, робили десятиразові розведення у фізіологічному розчині та мірно (0,1 мл) висівали на живильні середовища (1 % глюкозний МПА, кров'яний МПА з 5 % еритроцитів барана, жовтково-сольовий або маніт-сольовий агар, середовище Ендо, середовище Сабуро). Посіви інкубували при оптимальній температурі протягом 24-72 год. [15]. Пізніше підраховували кількість колоній за допомогою приладу ПСБ, а результат виражали десятковим логарифмом

числа колонієутворюючих одиниць бактерій (КУО) в 1 мл досліджуваного матеріалу. Мікроорганізми ідентифікували згідно класифікації Bergey [16].

Всі числові результати підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами з використанням значень середньої геометричної (X_g), t критерія Ст'юдента, непараметричних критеріїв на персональному комп'ютері [17].

Результати досліджень та їх обговорення

Проведені дослідження підтвердили, що на слизовій оболонці ротоглотки хворих різних груп персистують мікробні асоціації, які складаються з аеробних і факультативно анаеробних бактерій, серед яких домінують кокові форми мікроорганізмів – представники родів *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria*.

Було показано, що середнє число видів у цьому біотопі дещо зростає залежно від наявності додаткової патології: воно найменше у хворих на розацеа і вище в осіб із розацеа із супутніми лямбліозом та демодекозом (3,4 проти 3,7). Частота носійства α -гемолітичних стрептококів була найвищою у хворих із розацеа в поєднанні із лямбліозом – 62,5 % (табл. 1).

В осіб із розацеа та супутніми лямбліозом і демодекозом цей показник був на 18,6 %, а в осіб без супутнього паразитозу – на 12,7 % меншим. Відмічено, що частота носійства γ -гемолітичних стрептококів у хворих 3-ї групи (22,0 %) була в 2,4-2,9 разів вище, ніж у 1-й та 2-й групах обстежуваних. Високий рівень носійства β -гемолітичних стрептококів спостерігали в осіб, які мали розацеа без супутніх паразитозів (59,1 %); у інших він був нижчим.

Представники роду *Neisseria* виявлялися фактично з однаковою частотою – від 77,3 % (1-а група) до 78,0 % (3-я група) обстежуваних.

Носійство *S. aureus* спостерігали у 45,4 % хворих на розацеа, у 35,0 % пацієнтів із лямбліозом і 40,7 % осіб із лямбліозом та демодекозом. У той же час в останньої категорії хворих на 26,9 % був вищим рівень носійства *S. epidermidis* порівняно із тими, хто мав тільки розацеа і на 16,5 % – кориневобактерійних популяцій.

Частота носійства дріжджоподібних грибів роду *Candida* у хворих 3-ї групи становила 13,6 %, в 1,4-1,5 разу перевищуючи її в осіб із іншими видами патології.

У подальшому було проаналізовано склад мікробіоценозу ротоглотки хворих на рівні бактерійних угруповань (табл. 2).

Таблиця 1

Частота носійства мікроорганізмів у хворих на розацеа та розацеа із супутніми лямбліозом і демодекозом

Мікроорганізм	Хворі на розацеа (n=121)					
	без супутнього паразитозу (1-а група, n=22)		супутній лямбліоз (2-а група, n=40)		супутні лямбліоз і демодекоз (3-я група, n=59)	
	число штамів	частота носійства (%)	число штамів	частота носійства (%)	число штамів	частота носійства (%)
<i>Neisseria spp.</i>	17	77,3	31	77,5	46	78,0
<i>Moraxella spp.</i>	0	0,0	1	2,5	4	6,8
<i>S. aureus</i>	10	45,5	14	35,0	24	40,7
<i>S. capitis</i>	0	0,0	0	0,0	1	1,7
<i>S. epidermidis</i>	5	22,7	11	27,5	17	28,8
<i>S. haemolyticus</i>	3	13,6	6	15,0	8	13,6
<i>S. hominis</i>	0	0,0	3	7,5	2	3,4
<i>S. saprophyticus</i>	1	4,6	1	2,5	0	0,0
α-гемолітичні стрептококи	12	54,6	25	62,5	30	50,9
β-гемолітичні стрептококи	13	59,1	22	55,0	31	52,5
γ-гемолітичні стрептококи	2	9,1	3	7,5	13	22,0
<i>M. luteus</i>	0	0,0	2	5,0	0	0,0
<i>M. varians</i>	0	0,0	0	0,0	1	1,7
<i>Corynebacterium spp.</i>	8	36,4	17	42,5	25	42,4
<i>H. influenzae</i>	0	0,0	2	5,0	4	6,8
<i>Citrobacter spp.</i>	0	0,0	0	0,0	1	1,7
<i>Enterobacter spp.</i>	1	4,6	0	0,0	2	3,4
<i>E. coli</i>	0	0,0	1	2,50	1	1,7
<i>Candida spp.</i>	2	9,1	4	10,0	8	13,6
Всього	74	–	143	–	218	–

Як засвідчують результати дослідження, представлені у табл. 2, понад третину мікробіоценозу формували стрептококи, які відрізнялися за своєю гемолітичною активністю (від 36,5 % у хворих 1-ї групи до 33,9 % у пацієнтів 3-ї групи, тобто менше на 7,1 %). Друге місце посідали представники роду *Staphylococcus* (23,9-25,7 %), а третє – *Neisseria spp.* (21,1-23,0 %). Слід відмітити тенденцію до поступового зменшення частки мікроорганізмів цих родів у складі мікробіоценозу хворих із асоційованими з розацеа лямбліозом і демодекозом. Інші роди мікроорганізмів зустрічалися приблизно з однаковою частотою. Слід відмітити появу в мікробіоценозі пацієнтів із розацеа та супутніми лямбліозом і демодекозом на слизовій оболонці ротоглотки транзиторні мешканці цього біотопу – ентеробактерії (*E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*), а також гемофільних мікроорганізмів.

При аналізі рівня колонізації слизової оболонки ротоглотки різних груп хворих мікроорганізмами звертає на себе увагу загальна тенденція його зниження у пацієнтів із розацеа та супутніми лямбліозом і демодекозом порівняно із хворими на

розацеа без супутніх паразитозів. Так, якщо у пацієнтів 1-ї групи вона складала $\lg 4,90$ КУО/мл, то в осіб 2-ї та 3-ї груп відповідно $\lg 4,12$ і $\lg 4,33$ КУО/мл, тобто зменшувався відповідно в 6,0 і 3,7 разу. Це стосувалось більшості бактерійних угруповань відповідного біотопу (табл. 2).

Високий колонізаційний рівень був притаманний представникам родів *Streptococcus*, *Neisseria*, *Staphylococcus*. Зокрема, якщо популяційний рівень стрептококового носійства у хворих лише на розацеа складав $\lg 8,11$ КУО/мл, то у хворих із супутнім лямбліозом він був у 1,3 разу вище за попередній, а в осіб із лямбліозом і демодекозом – у 1,5 меншим.

Угруповання стафілококів у пацієнтів із розацеа та розацеа в асоціації із лямбліозом колонізувало слизову ротоглотку із щільністю $\lg 3,98$ КУО/мл, проте в 3-ій групі обстежуваних цей показник був в 1,7 разу меншим. Аналогічна тенденція стосувалась угруповань коринебактерій, нейсерій, ентеробактерій.

Чисельність популяцій дріжджоподібних грибів роду *Candida* у хворих 1-ї групи, яка складала $\lg 4,19$ КУО/мл, зменшувалась у пацієнтів 2-ї групи в

Таблиця 2
Бактерійні угруповання ротоглотки у хворих на розацеа та супутніми лямбліозом і демодекозом та щільність колонізації слизової оболонки

Угруповання мікроорганізмів	Без супутнього паразитозу (1-а група, n=22)		Без розацеа (n=121)		Супутній лямбліоз (3-а група, n=59)		Демодекоз	
	число штамів	частка в угрупованні (%)	число штамів	рівень колонізації, КЮО/мл	число штамів	рівень колонізації, КЮО/мл	число штамів	рівень колонізації, КЮО/мл
<i>S. aureus</i>	10	52,6	24	3,26	17	28,8	10	16,9
<i>S. saprophyticus</i>	0	0,0	1	0,00	1	1,7	0	0,0
<i>S. epidermidis</i>	5	26,3	17	4,04	17	28,8	10	16,9
<i>S. paratyphi</i>	3	15,8	8	3,99	8	13,6	10	16,9
<i>S. typhimurium</i>	0	0,0	2	4,2	2	3,4	0	0,0
<i>S. enteritidis</i>	1	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Всього	19	100,0	52	3,98	52	100,0	20	33,8
<i>Giardia lamblia</i>	12	44,5	30	8,27	30	40,5	10	16,9
<i>Demodex folliculorum</i>	13	48,1	31	8,32	31	41,9	10	16,9
<i>Demodex brevis</i>	2	7,4	13	8,06	13	17,6	0	0,0
Всього	27	100,0	74	8,22	74	100,0	20	33,8

Таблиця 3
Склад угруповань стафілококів і стрептококів і рівень колонізації слизової оболонки у ротоглотці хворих на розацеа та розацеа із супутніми лямбліозом і демодекозом

Угруповання мікроорганізмів	Без супутнього паразитозу (1-а група, n=22)		Без розацеа (n=121)		Супутній лямбліоз (3-а група, n=59)		Демодекоз	
	число штамів	частка в угрупованні (%)	число штамів	рівень колонізації, КЮО/мл	число штамів	рівень колонізації, КЮО/мл	число штамів	рівень колонізації, КЮО/мл
<i>S. aureus</i>	10	52,6	24	3,26	17	28,8	10	16,9
<i>S. saprophyticus</i>	0	0,0	1	0,00	1	1,7	0	0,0
<i>S. epidermidis</i>	5	26,3	17	4,04	17	28,8	10	16,9
<i>S. paratyphi</i>	3	15,8	8	3,99	8	13,6	10	16,9
<i>S. typhimurium</i>	0	0,0	2	4,2	2	3,4	0	0,0
<i>S. enteritidis</i>	1	5,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Всього	19	100,0	52	3,98	52	100,0	20	33,8
<i>Streptococcus</i>	12	44,5	30	8,27	30	40,5	10	16,9
<i>Streptococcus</i>	13	48,1	31	8,32	31	41,9	10	16,9
<i>Streptococcus</i>	2	7,4	13	8,06	13	17,6	0	0,0
Всього	27	100,0	74	8,22	74	100,0	20	33,8

8,3 разу, але підвищувалась у осіб 3-ї групи обстежених в 1,8 разу, не досягаючи рівня групи порівняння (осіб із розацеа без супутніх паразитозів).

У подальшому було проаналізовано популяційний склад угруповань стрептококів і стафілококів, які формували понад половину мікробіоценозу (табл. 3).

В угрупованні стафілококів домінували коагулазопозитивні *S. aureus*, частка яких коливалась від 52,6 % у хворих 1-ї групи до 40,0 % в осіб 2-ї групи. Причому характерно, що вони не мали високої популяційної щільності у досліджуваному біотопі. Їх рівень колонізації складав Іг 3,76 КУО/мл у хворих на розацеа, був нижчим в осіб із розацеа та супутнім лямбліозом в 3,2 разу, проте підвищувався в 1,2 разу у хворих 3-ї групи порівняно із особами 1-ї групи.

Епідермальні стафілококи були другою за чисельністю групою мікроорганізмів у цьому біотопі. Їх частка в мікробіоценозі збільшувалася від 26,3 % у хворих 1-ї групи до 32,7 % в третій, проте колонізаційний рівень зменшувався залежно від тяжкості захворювання: Іг 4,35 КУО/мл (1-а група) – Іг 3,80 КУО/мл (2-а група), тобто в 3,5 разу.

Аналогічна тенденція щодо популяційного рівня спостерігалася й щодо іншої популяції коагулазонегативних стафілококів – *S. haemolyticus*. Слід зазначити, що хоча частка інших видів коагулазонегативних стафілококів у складі цього угруповання була невисокою, вони суттєво переважали коагулазопозитивні *S. aureus* за рівнем своєї колонізаційної щільності.

Як засвідчують результати проведених досліджень, серед стрептококів домінували α -гемолітичні та β -гемолітичні стрептококи, складаючи 41,9-50,0 % відповідного угруповання і їх частка не залежала від форми прояву хвороби. Проте частка γ -гемолітичних стрептококів у хворих 3-ї групи була в 2,4-2,9 разу більшою, ніж в двох попередніх.

Висновки

1. У хворих на розацеа та розацеа із супутніми лямбліозом і демодекозом на слизовій оболонці ротоглотки встановлено різну частоту носійства умовно-патогенних мікроорганізмів, а також відмінності в їх популяційних рівнях.

2. У хворих на розацеа із супутніми паразитозом і демодекозом рівень колонізації слизової оболонки ротоглотки суттєво (в 3,7-6,0 разів) нижчий порівняно з хворими на розацеа. Найвищий популяційний рівень мають мікроорганізми роду *Streptococcus*.

3. Частота носійства альфа-гемолітичних стрептококів була найвищою у хворих на розацеа із супутнім лямбліозом. Бета-гемолітичні стрептококи частіше колонізували слизову оболонку ротоглотки у хворих на розацеа. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* в 1,4-1,5 разу частіше висівали від хворих на розацеа в поєднанні з лямбліозом і демодекозом.

Література

1. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции / Б.А. Шендеров. – М., 1998. – 288 с.
2. Gibson G.R. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology / G.R. Gibson, G.T. Macfarlane // Boca Raton, Florida: CRC Press, 1995. – P. 1-18.
3. Марусик Г.П. Микрофлора слизової оболонки мигдаликів у хворих на лакунарну ангіну та провідні збудники запалення / Г.П. Марусик, І.Й. Сидорчук // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Том 12, № 1. – С. 25-31.
4. Воробьев А.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции / А.А. Воробьев, Е.А. Лыкова // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 1999. – № 6. – С. 102-105.
5. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б.А. Шендеров // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 7, № 1. – С. 61-65.
6. Enhancement of natural and acquired immunity by *Lactobacillus rhamnosus* (HN 001), *Lactobacillus acidophilus* (HN 017) and *Bifidobacterium lactis* (HN 019) / H.R. Gill, J. Rutherford, J. Prasad, P.K. Gopal // Brit. J. Nutr. – 2000. – Vol. 83, N 2. – P. 167-176.
7. Бочков Н.А. Симбиотическая микрофлора глотки и ее роль в резистентности организма к инфекциям / Н.А. Бочков // Журн. микробиол. – 1999. – № 3. – С. 8-14.
8. Микрофлора зева у здоровых лиц в условиях экстремальных состояний / [И.А. Бочков, Н.А. Семина, Н.Н. Лизько и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 3. – С. 26-30.
9. Костюк О.П. Сучасні уявлення про вплив лактобактерій на імунну систему організму людини/ О.П. Костюк, Л.І. Чернишова, А.П. Волоха // Фізіологія жінки. – 1997. – Т. 43, № 3-4. – С. 106-115.
10. Gavini F. Le genre *Bifidobacterium*. Classification, identification, aspects critiques / F. Gavini, A. Pourcher, D. Bonaka // Med. Mal. Infect. – 1990. – Vol. 20. – P. 53-62.
11. Kagermeier-Callaway A.S. International committee on Systematic Bacteriology. Subcommittee in the taxonomy of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and related organisms. Minutes of the meetings, 4 and 6 Juli 1994, Prague, Czech. Republic / A.S. Kagermeier-Callaway // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2000. – Vol. 50, N 3. – P. 1391-1392.
12. Нарушения микробной экологии человека, их причины, следствия и способы восстановления физиологической нормы/ [В.В. Бережной, Д.С. Янковский, С.А. Крамарев и др.] // Здоровье женщины. – 2004. – № 2 (18). – С. 170-178.
13. Иконникова Н. А. Комплексная патогенетическая терапия розацеа с учетом данных микробиологического исследо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вания и ультраструктуры кожи : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Иконникова. – Москва, 2005. – 20 с.

14. Boni R. Treatment of gram-negative folliculitis in patients with rosacea / R. Boni, B.Nehrhoff // Am. J. Clin. Dermatol. 2003. – Vol. 4. – P. 273-276.

15. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ Министерства здравоохранения СССР № 535, 22.04.1985 // Бактеріологія і вірусологія: Нормативно виробничо-практичне видання. – К.: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ «Медінформ», 2004. – С. 126-180.

16. Определитель бактерий Берджи. В 2-х томах: пер. с англ. / под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита и др. – М.: Мир, 1997. – 800 с.

17. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.

PECULIARITIES OF STOMATOPHARYNX MICROBIocenosis IN PATIENTS WITH ROSACEA AND ROSACEA IN ASSOCIATIONS WITH LAMBLIASIS AND DEMODECOSIS

M.T. Kovalchuk, S.I. Klymnyuk

SUMMARY. Microbiocenosis of face skin in patients with rosacea and rosacea associated with lambliasis

and demodecosis was studied. It was shown that patients' skin is colonized with aerobic and facultative anaerobic bacteria such as Staphylococci, Micrococci, Bacilli, Streptococci, and Enterobacteria. Microbiocenoses composition was differed in various groups of patients. The high level of colonization was revealed for Staphylococci (lg 4,63 CFU/cm² – lg 5,35 CFU/cm²). It was lower in patients with rosacea associated with lambliasis as compared with other groups of patients. Persons with rosacea in association with lambliasis and demodecosis had higher population level of Streptococci and Enterobacteria. Frequency of Staphylococci occurrence was higher in patients with rosacea in association with giardiasis and demodecosis, while this index for Corynebacterium spp. was 1,6 times lower than in patients with rosacea. S. haemolyticus and S. epidermidis were prevalent populations among the Staphylococcaceae (62,5 % – 93,1 %). Frequency of S. aureus occurrence was higher in patients with rosacea associated with lambliasis and demodecosis.

Key words: rosacea, lambliasis, demodecosis, stomatopharynx, microbiocenosis.

Отримано 15.05.2012 р.

© Колектив авторів, 2012
УДК 616.981: 616-097

В.Д. Москалюк, Н.А. Богачик, Я.В. Венгловська, А.С. Сидорчук, С.Р. Меленко

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ХАРЧОВОЇ ТОКСИКОІНФЕКЦІЇ, ЗУМОВЛЕНОЇ УМОВНО-ПАТОГЕННИМИ ЗБУДНИКАМИ

Буковинський державний медичний університет

Обстежено хворих на харчову токсикоінфекцію, спричинену умовно-патогенною флорою. Частіше етіологічними чинниками харчової токсикоінфекції були *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter*, *S. aureus*. Серед клінічних форм переважав гастроентеритний варіант. Не встановлено залежності клінічних проявів і тяжкості захворювання від етіологічного фактора. Об'єктивною оцінкою ступеня тяжкості, повноти одужання служили інтегративні показники ендогенної інтоксикації.

Ключові слова: харчова токсикоінфекція, умовно-патогенні збудники, інтегративні показники ендогенної інтоксикації.

Проблема гострих кишкових інфекцій (ГКІ) продовжує залишатися актуальною. Соціально-економічні зміни, що відбулися в 90-х роках в Україні, суттєво вплинули на рівень захворюваності на ГКІ. Відмічається прискорення еволюції інфек-

ційних хвороб, де переважає роль умовно-патогенної мікрофлори (УПМ) у розповсюдженні гострих кишкових інфекцій [1, 2]. Дані літератури останнього періоду свідчать про чітку тенденцію зростання захворюваності на ГКІ та значне збільшення спектру їх збудників, особливо належних до УПМ [3-5].

У патогенезі ГКІ важливу роль відіграє рівень ендогенної інтоксикації, ступінь якого найчастіше визначає тяжкість і перебіг захворювання [6].

Лікування хворих на ГКІ в значній мірі визначається ступенем зневоднення, загальної інтоксикації, зумовленої факторами патогенності збудників, змінами у гомеостазі тощо [7].

Значне місце в розвитку хвороби посідають токсини збудників, які спричиняють ураження клітин та їх мембран, індукцію цАМФ, розлади моторної функції кишечника, порушення всмоктувальної і травної функції, патоморфологічні зміни слизової оболонки всього травного каналу. Накопичення в організмі хворих токсичних речовин ендогенного походження, утворення надлишку біологічно активних речовин є наслідком і причиною порушення обмінних процесів у клітинах, фактором розвитку та генералізації синдрому ендогенної інтоксикації. А звідси – важливе значення у комплексній терапії ГКІ надається дезінтоксикаційним та антидіарейним засобам, у тому числі й ентеросорбентам [8-10].

Для комплексної оцінки тяжкості і контролю ступеня інтоксикації використовують інтегративні показники ендогенної інтоксикації, які ґрунтуються на емпіричному дослідженні клініцистами розвитку різних форм залежності кількісних співвідношень клітин крові від проявів ендотоксикозу.

Метою роботи було вивчити особливості перебігу харчових токсикоінфекцій, спричинених умовно-патогенною флорою, з оцінкою тяжкості перебігу за даними інтегративних показників ендогенної інтоксикації.

Пацієнти і методи

Проведений аналіз клінічної симптоматики, результатів інтегративних показників інтоксикації у хворих на харчові токсикоінфекції, зумовлені умовно-патогенною флорою. Під спостереженням перебував 41 хворий, віком від 18 до 65 років, чоловіків – 23 (56,1 %), жінок – 18 (43,9 %). У всіх пацієнтів перебіг хвороби середньотяжкий.

Для постановки діагнозу проводились клінічні обстеження з урахуванням даних епідеміологічного анамнезу, бактеріологічні дослідження (бакпосів випорожнень, промивних вод шлунка та блювотиння), загальноклінічні дослідження. Розраховували інтегративні

показники ендогенної інтоксикації – ЛІІ (лейкоцитарний індекс інтоксикації), ІЗЛК (індекс зсуву лейкоцитів крові), ГПІ (гематологічний показник інтоксикації), Лімф (лімфоцитарний індекс).

$$\text{ЛІІ} = (4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1) : [(\text{Л} + \text{Мо}) \times (\text{Е} + 1)],$$

де М – мієлоцити; Ю – юні; П – паличкоядерні; Пл – плазмочити; С – сегментоядерні нейтрофіли; Л – лімфоцити; Мо – моноцити; Е – еозинофіли.

Індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК):

$$\text{ІЗЛК} = (\text{Е} + \text{Б} + \text{Н}) : (\text{Мо} + \text{Л}),$$

де Е, Б, Н, Мо і Л – відповідно процентний вміст еозинофілів, базофілів, нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів у лейкоцитарній формулі.

Гематологічний показник інтоксикації (ГПІ) за формулою:

$$\text{ГПІ} = \text{ЛІІ} \times \text{Кшое} \times \text{Кл},$$

де ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я. Кальф-Каліфом, Кшое – поправний коефіцієнт, який визначається за показниками ШОЕ, Кл – поправний коефіцієнт, що вираховується за кількістю лейкоцитів у перерахунку на 1 мкл крові.

Лімфоцитарний індекс (Лімф) – співвідношення лімфоцитів і нейтрофілів:

$$\text{Лімф} = \text{Л} / \text{Н},$$

де Л і Н – процентний вміст лімфоцитів і нейтрофілів за даними лейкоцитарної формули крові.

Результати досліджень та їх обговорення

З діагнозом харчова токсикоінфекція в інфекційний стаціонар направлено 32 (78,1 %) хворих, з гострим гастроентероколітом – 7 (17,1 %), самостійно звернулись в приймальне відділення 2 (4,8 %) пацієнти. Більшість хворих (85,4 %) госпіталізовані на 1-2-й день від початку хвороби. У 3 осіб діагностований супутній діагноз – хронічний гастродуоденіт. З даних епідеміологічного анамнезу з'ясовано, що основним фактором зараження були м'ясні та молочні продукти. Перебіг хвороби у всіх обстежених – середньої тяжкості. Серед клінічних форм переважав гастроентеритний варіант – у 90,1 % обстежених: гострий початок хвороби, короткий інкубаційний період (від 5 до 12 годин), загальна кволість, запаморочення, короткочасне підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, нудота, багаторазове блювання, біль переважно в епігастрії та навколо пупка, рідкі випорожнення без патологічних домішок до 5-6 разів на добу. Гастроентероколітна форма встановлена у 4 (9,7 %) осіб, у яких випорожнення були з домішками слизу, біль локалізувався за ходом тонкого та товстого кишечника, температура тіла підвищувалась до фебрильних цифр. Ознаки зневоднення 1 ступеня спостерігались у всіх

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

обстежених, однак больовий синдром був більш виражений та триваліший при гастроентероколітній формі.

Бактеріологічно діагноз харчової токсикоінфекції був розшифрований у 24 (58,5 %) хворих. Етіологічними чинниками частіше були *Citrobacter* (9), *S. aureus* (6), *Klebsiella pneumoniae* (5), *Proteus mirabilis* (3), *Pseudomonas* (1).

В результаті проведених клініко-лабораторних досліджень у хворих на ХТІ не встановлено залежності клінічних проявів та перебігу захворювання від етіологічного фактору.

Усі хворі отримували базисну терапію (регідратаційна терапія у вигляді інфузійного введення розчинів «Трисіль», реосорбілакт, розчин Рінгера, орально – регідрон, ентеросорбенти (ентеросгель), ферментні препарати, спазмолітики, антибактерійні препарати (ніфуроксазид, норфлоксацин, ентерофурил).

У всіх обстежених хворих в розпал хвороби виявлені зміни інтегративних показників ендогенної інтоксикації у порівнянні з практично здоровими особами: підвищення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) – $2,69 \pm 0,26$ проти $0,61 \pm 0,09$, індексу зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) – $3,76 \pm 0,32$ проти $2,34 \pm 0,19$, гематологічного показника інтоксикації (ГПІ) – $4,13 \pm 0,37$ проти $0,48 \pm 0,08$ ($p < 0,05$).

З покращенням загального стану хворих, зникненням явищ інтоксикації у 92,7 % реконвалесцентів інтегративні показники ендогенної інтоксикації нормалізувалися, але у пацієнтів з наявністю супутньої патології ці показники залишалися зміненими, хоча і відхилення від нормальних величин не були статистично достовірними.

Таким чином, у більшості хворих, які знаходились під нашим спостереженням, переважав типовий гастроентеритний варіант перебігу харчових токсикоінфекцій, а нормалізація показників ендогенної інтоксикації свідчить про повноту одужання.

Висновки

1. Частіше етіологічними чинниками харчової токсикоінфекції є *Citrobacter*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*.

2. В клінічному аспекті харчова токсикоінфекція, спричинена умовно-патогенною флорою, зберігає типовий гастроентеритний варіант перебігу.

3. У хворих на ХТІ не встановлено залежності клінічних проявів та перебігу захворювання від етіологічного фактору.

4. З метою об'єктивної оцінки ступеня тяжкості, повноти одужання доцільне визначення інтегративних показників ендогенної інтоксикації.

Література

1. Полов'ян К.С. Гострі кишкові інфекції, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами: перспективи досліджень / К.С. Полов'ян, М.Д. Чемич // Сучасні інфекції. – 2010. – № 2. – С. 91-97.
2. Хомутянська Н.І. Епідеміологічні особливості гострих кишкових інфекцій в умовах екологічно несприятливого регіону / Н.І. Хомутянська // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 1. – С. 143-145.
3. Андрейчин М.А. Досягнення в терапії бактерійних діарей і шляхи її оптимізації / М.А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 1. – С. 5-11.
4. Козько В.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты ассоциированных бактериальных кишечных инфекций / В.Н. Козько, М.И. Краснов // Сучасні інфекції. – 2001. – № 3. – С. 58-63.
5. Стан захворюваності на інфекційні та паразитарні хвороби в Україні у 2003 році / [О.В. Лапушенко, С.П. Бережнов, Л.М. Мухарська та ін.] // Сучасні інфекції. – 2004. – № 2. – С. 4-8.
6. Чемич М.Д. Інтегративні показники ендогенної інтоксикації організму та гематологічні зміни при шигельозі / М.Д. Чемич, М.А. Андрейчин, В.В. Захлебаєва // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 42-47.
7. Кишкові інфекції: Навчальний посібник для студентів 5-6 курсів медичних факультетів та лікарів-інтернів ВМЗО III-IV рівнів акредитації / [А.М. Сокол, Н.А. Богачик, В.Д. Москалюк та ін.]. – Чернівці: БДМУ, 2006. – 176 с.
8. Возианова Ж.И. Диареогенные кишечные палочки / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. – 2008. – № 3. – С. 4-9.
9. Клініко-етіологічні особливості гострих кишкових інфекцій на сучасному етапі / М.Д. Чемич, К.С. Полов'ян, Т.М. Кваскова, М.М. Вашист // Вісник СУМДУ. – 2009. – Т. 2. – С. 159-165.
10. Ющук Н.Д. Основные принципы диагностики, лечения и профилактики острых кишечных инфекций / Н.Д. Ющук, Я.М. Ерёмушкина // Мед. помощь. – 2005. – № 1. – С. 16-19.

CLINICAL ASPECTS OF FOOD-BORNE INFECTION CAUSED BY OPPORTUNISTIC PATHOGENIC MICROORGANISMS

V.D. Moskaliuk, N.A. Bohachyk, Ya.V. Venhlovskaya, A.S. Sydorchuk, S.R. Melenko

SUMMARY. The study involved patients with food-borne infections caused by opportunistic pathogenic flora. Most etiological factors of food-borne infections were *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter*, *St. aureus*. The gastroenteritic variant had prevailed among clinical forms. It was not determined the correlation between clinical manifestations and the severity of disease's course on the etiological factor. The integrative indicators of endogenous intoxication had served to the objective assessment of course severity and complete recovery.

Key words: food-borne infections, opportunistic pathogenic causative agents, integrative indicators of endogenous intoxication.

Отримано 12.03.2012 р.

© Салтанова С.Д., 2012
УДК 616.33-008.97:579.835.12-078]-053.2

С.Д. Салтанова

ДІАГНОСТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ *HELICOBACTER PYLORI* У ДІТЕЙ

Український науково-дослідний інститут харчування

Наведено дані про діагностичну ефективність неінвазивних методів виявлення *H. pylori* при первинній діагностиці відповідної інфекції у дітей. Показано, що ^{13}C -сечовинний дихальний тест володіє найвищою чутливістю, специфічністю, позитивним і негативним прогностичними значеннями. Чутливість, специфічність, позитивне і негативне прогностичне значення методу визначення антигену *H. pylori* в калі нижчі, ніж при ^{13}C -сечовинному дихальному тесту, але вищі, ніж при серологічних дослідженнях. Серологічне дослідження показало найнижчі чутливість, специфічність, позитивне і негативне прогностичні значення. Проведене дослідження продемонструвало доцільність переважного застосування ^{13}C -сечовинного дихального тесту для первинної діагностики інфекції *H. pylori* у дітей.

Ключові слова: хронічні гастродуоденальні захворювання, первинна діагностика інфекції *Helicobacter pylori*, діти, ^{13}C -сечовинний дихальний тест, метод виявлення антигену *H. pylori* у калі, серологічне дослідження.

Актуальність проблеми хронічних гастродуоденальних захворювань (ХГДЗ) обумовлена їх значною поширеністю – 50-70 % від загальної кількості хронічних захворювань органів травлення у дітей [1], рецидивуючим прогресивним перебігом, збільшенням в останні роки частоти деструктивних форм [2, 3].

Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, поширеність захворювань гастродуоденальної зони в різних регіонах України становить близько 144,9 випадків на 1000 дитячого населення [4]. ХГДЗ у дітей за відсутності своєчасної діагностики та лікування обумовлюють зниження якості життя, а їхнє прогресування може призводити до розвитку тяжких ускладнень та формування інвалідності дорослих [2, 3].

Головним етіологічним чинником ХГДЗ є інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), зараження якою частіше відбувається у дитячому віці [5, 6]. Доля хро-

нічних гастритів, асоційованих з інфекцією *H. pylori*, складає 80 % від усіх випадків хронічного гастриту у дітей [7].

Найважливішою умовою успішного вирішення проблеми захворювань, асоційованих з інфекцією *H. pylori*, є наявність точних методів їх діагностики. Золотим стандартом визначення *H. pylori* є інвазивні методи, які потребують проведення відеоезофагогастродуоденоскопії (ВЕГДС) з отриманням біоптату слизової оболонки шлунка (СОШ).

Але проведення ВЕГДС супроводжується ризиком ускладнень (перфорації, кровотечі та ін.) та ятрогенного інфікування (вірусами гепатиту В та С, бактерією *H. pylori* тощо) і є психотравмуючою процедурою для дитини [8]. Тому існує необхідність в неінвазивному, точному, безпечному методі, який би дозволив визначати *H. pylori* у випадках протипоказань до проведення ВЕГДС та/або біопсії СОШ, а також у ситуаціях, коли потрібно визначити лише *H. pylori*-статус. Це обумовлює актуальність вивчення діагностичної ефективності неінвазивних методів виявлення *H. pylori* у дітей з ХГДЗ, асоційованими з інфекцією *H. pylori*.

Мета дослідження – провести порівняльні дослідження діагностичної ефективності ^{13}C -сечовинного дихального тесту, методу визначення антигену *H. pylori* у калі і серологічного дослідження при первинній діагностиці *H. pylori* у дітей.

Матеріали і методи

Обстежено 102 дитини з хронічними гастродуоденальними захворюваннями віком від 6 до 14 років (середній вік $(10,91 \pm 2,53)$ років; з них 46 хлопчиків та 56 дівчат) з встановленим *H. pylori*-статусом. Основні критерії виключення з дослідження: захворювання, що є протипоказанням до проведення ВЕГДС та/або біопсії СОШ, прийом протягом 4 тижнів до включення у дослідження антибіотиків, метронідазолу, препаратів вісму, інгібіторів протонної помпи, блокаторів H_2 -рецепторів, сукральфату, проведення антигелікобактерної терапії у минулому, неспівпадань результатів гістоло-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гічного дослідження біоптатів СОШ та швидкого уреазного тесту.

Для верифікації діагнозу виконувалася ВЕГДС за допомогою гастроінтестинального відеоендоскопу *Olympus GIF-XP150N* (Японія). Під час проведення ВЕГДС за допомогою біопсійних щипців *Olympus FB-19K-1* (Японія) проводилося одержання 5 біоптатів СОШ: 2 з антрального відділу (2-3 см від привратнику, по великій та малій кривизні), 2 з тіла шлунка (по великій та малій кривизні, приблизно у 8 см від кардії) і 1 з кута шлунку.

Серед обстежених 102 хворих 51 дитина (24 хлопчика і 27 дівчат, середній вік $(11,16 \pm 2,51)$ року) мала позитивний *H. pylori*-статус, у 51 дитини (22 хлопчика і 29 дівчат, середній вік $(10,67 \pm 2,55)$ року) *H. pylori*-статус був негативним. *H. pylori*-статус дітей з ХГДЗ встановлювали за допомогою «золотого стандарту» діагностики *H. pylori*: співпадань результатів двох інвазивних методів: гістологічного дослідження біоптатів СОШ і швидкого уреазного тесту [9]. При одержанні позитивних результатів гістологічного дослідження біоптату СОШ і швидкого уреазного тесту *H. pylori*-статус хворого вважався позитивним. При отриманні негативних результатів гістологічного дослідження біоптату СОШ і швидкого уреазного тесту *H. pylori*-статус хворого розцінювався як негативний. Всім 102 хворим були проведені ^{13}C -сечовинний дихальний тест, визначення антигену *H. pylori* у калі та серологічне дослідження (виявлення антитіл IgG до *H. pylori*).

^{13}C -сечовинний дихальний тест

Принцип тесту. Тест заснований на інфрачервоній ізопній спектроскопії, яка ґрунтується на порівнянні спектру поглинання газу, що досліджується, з еталонним для нього спектром поглинання. Тест є непрямим біохімічним методом визначення *H. pylori in vivo*, що заснований на уреазній активності бактерії [10]. Після перорального прийому розчину ^{13}C -сечовини за умов наявності у шлунку *H. pylori*, відбувається гідроліз ^{13}C -сечовини. Один із кінцевих продуктів гідролізу – вуглекислий газ ($^{13}\text{CO}_2$) виводиться через легені з повітрям, що видихається. За кількістю видихуваного $^{13}\text{CO}_2$, який визначається за допомогою інфрачервоного спектрометра, робиться заключення про наявність або відсутність *H. pylori*.

Процедура тесту. Спочатку пацієнт робить видих у пластиковий герметичний мішок, що має маркування «0 хвилин». Відразу після цього він випиває 75 мг (при масі тіла понад 30 кг) або 50 мг (при масі тіла менше, ніж 30 кг) ^{13}C -сечовини, розчиненої у тест-напої. У ході дослідження використовувалися два основні тест-напої – 200 мл 100 % апельсинового соку і розчин лимонної кислоти [10, 11]. Завдяки великій концентрації лимонної кислоти ці напої гальмують евакуацію вмісту зі шлунку,

збільшуючи експозицію реактиву на СОШ, поліпшуючи, таким чином, чутливість тесту [12]. Через 30 хвилин хворий робить видих у другий мішок із маркуванням «30 хвилин». Отримані зразки аналізуються за допомогою інфрачервоного спектроскопу IRIS (виробник *Wagner Analysen Technik Vertriebs GmbH*, Німеччина). Отримані дані щодо концентрації $^{13}\text{CO}_2$ виводяться на монітор комп'ютера.

Інтерпретація результатів. Висновок про наявність або відсутність *H. pylori* у пацієнта ґрунтується на різниці концентрацій $^{13}\text{CO}_2$ у пробах «30 хвилин» та «0 хвилин». Якщо вона перевищує 3,5 ‰, це означає, що хворий інфікований *H. pylori*. Результат у проміжку від 2,5 до 3,5 ‰ розцінюється як сумнівний і вимагає проведення повторного дослідження. Якщо показник складає менше, ніж 2,5 ‰, це свідчить про відсутність *H. pylori*.

Визначення антигену *H. pylori* у калі

У роботі використані тест-системи «CITO TEST *H. Pylori* Ag» фірми CerTest Biotec. S. L., Іспанія.

Принцип тесту. Тест є якісним імунохроматографічним аналізом для виявлення антигену *H. pylori* у зразках фекалій [13]. Під час тестування зразок вступає в реакцію із забарвленим кон'югатом (моноклональні антитіла до антигенів *H. pylori* – червоні мікросфери), який був заздалегідь нанесений та висушений на мембрані тесту. Потім суміш мігрує вздовж мембрани під дією капілярної сили і у випадку позитивного результату специфічні АТ, які присутні на тестовій ділянці тесту, захоплюють забарвлений кон'югат. Суміш продовжує просуватися вздовж мембрани до іммобілізованих АТ, розміщених на контрольній ділянці тесту, де буде з'являтися лінія зеленого кольору. Наявність цієї зеленої лінії слугує контролем достатньої кількості використаного зразку, заповнення капілярів мембрани, а також якості реагентів.

Збір і підготовка зразків. Зразки фекалій збирали в чисту ємкість. Для отримання кращого результату тестування проводили відразу після забору зразку.

Приготування зразку

1. З пробірки знімали кришечку з паличкою та брали 250 мг зразку шляхом занурення палички в фекалії 4 рази. Закривали пробірку з розчинником та зразком фекалій. 2. Збовтували пробірку з метою отримання однорідної суспензії зразку.

Процедура тесту

1. Відрізали від блістеру одну упаковку тесту, відкривали його, знімаючи верхній шар фольги. 2. Збовтували пробірку зі зразком фекалій для отримання однорідної суспензії. Зрізали кінчик кришечки. 3. Клали одну упаковку блістер-тесту горизонтально. Вносили 5 крапель (150 мкл) отриманого зразку на білу ділянку тесту. Облік результату тесту проводили на 10-й хвилині.

Інтерпретація результатів. Негативний: на білій центральній ділянці тесту (контрольна ділянка тесту) з'являється лише 1 лінія зеленого кольору (контрольна лінія). Позитивний результат: на білій центральній зоні тесту в доповнення до зеленої контрольної лінії також з'являється чітка червона лінія (лінія результату).

Серологічне дослідження

У роботі використані тест-системи «*Helicobacter pylori IgG ELISA*» фірми *Biohit*, Фінляндія.

Принцип тесту. Визначення антитіл IgG до *H. pylori* ґрунтується на методі імуоферментного аналізу (ІФА) з частково очищеним бактерійним антигеном *H. pylori*, адсорбованим на лунках мікропланшету, і детекторними антитілами, міченими пероксидазою хріна (HRP) [14].

Процедура тесту

1. Попередні приготування. Усі реагенти та мікропланшет зігрівали до кімнатної температури. Розводили концентрат промивного буфера 1:10 дистильованою водою. 2. Розведення зразків. Зразки сироватки розводили буфером до 1:200 (5 мкл + 995 мкл) та ретельно перемішували. 3. Отримання зразка. До лунок мікропланшету у подвійному об'ємі вводили по 100 мкл буферу для розведень, калібратора, негативного контролю, позитивного контролю та розчинених зразків. Лунки закривали кришкою і інкубували 30 хвилин при температурі 37 °С. 4. Промивка. Кожну лунку мікропланшету промивали 3 рази 350 мкл робочого розчину промивного буфера. Для видалення залишкової рідини мікропланшет перевертали та обережно промокали його фільтровальною бумагою. 5. Кон'югація. За допомогою 8-канального дозатору у лунки мікропланшету вводили по 100 мкл перемішаного розведеного (1:100) розчину кон'югату. Лунки закривали кришкою та інкубували 30 хв при температурі 37 °С. 6. Промивка. 7. Отримання субстрату. За допомогою 8-канального дозатору у лунки мікропланшету вводили по 100 мкл розчину субстрату. З моменту внесення реагенту у перший стрім запускали таймер. Інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі (20-25 °С). 8. Розчин, що зупиняє. За допомогою 8-канального дозатору у лунки мікропланшету вводили по 100 мкл розчину, що зупиняє реакцію. 9. Отримання результатів. Оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі 450 нм протягом 30 хвилин. При постановці кожної серії аналізу використовували калібратор та контроль, що входили до складу набору.

Розрахунок результатів. Для кожної пари калібраторів контролів та зразків розраховували середнє значення оптичної щільності (А). Від розрахованих середніх значень оптичної щільності віднімали середнє значення оптичної щільності буфера для розведення. Кількість імуно-ферментних одиниць (EIU) розраховували за формулою:

$$\frac{X(A_{\text{зразка}}) - X(A_{\text{буферу}})}{X(A_{\text{калібратора}}) - X(A_{\text{буферу}})} \times 100 = \text{EIU}_{\text{зразка}}$$

Інтерпретація результатів. Значення EIU менше ніж 30 вказує на негативний результат, тобто АТ до *H. pylori* не визначаються або їх кількість нижча за межу визначення. Значення EIU, що дорівнює або перевищує 30, вказує на те, що АТ до *H. pylori* визначаються, тому результат вважається позитивним [15, 16].

Для встановлення чутливості, специфічності, позитивного та негативного прогностичних значень методів діагностики *H. pylori*, що вивчалися, нами було порівняно результати кожного методу з результатами двох інвазивних методів виявлення *H. pylori*. Якщо позитивний результат методу, що вивчався, співпадав з позитивним результатом двох інвазивних методів, він вважався дійсно позитивним, якщо позитивному результату методу, що вивчався, відповідав негативний результат двох інвазивних методів, він вважався хибнопозитивним. Якщо негативний результат методу, що вивчався, співпадав з негативним результатом двох інвазивних методів, він вважався дійсно негативним. Якщо негативному результату методу, що вивчався, відповідав позитивний результат двох інвазивних методів, він вважався хибнонегативним.

Чутливість методу розраховували за формулою 1:

$$\text{Чутливість} = \frac{ДП}{ДП + ХН} \times 100 \% \quad (\text{формула 1}),$$

де ДП – кількість дійсно позитивних результатів,
ХН – кількість хибнонегативних результатів.

Для розрахунку специфічності використовували формулу 2:

$$\text{Специфічність} = \frac{ДН}{ДН + ХП} \times 100 \% \quad (\text{формула 2}),$$

де ДН – кількість дійсно негативних результатів,
ХП – кількість хибнопозитивних результатів.

Позитивне прогностичне значення оцінювали за формулою 3:

$$\text{ППЗ} = \frac{ДП}{ДП + ХП} \times 100 \% \quad (\text{формула 3}).$$

Негативне прогностичне значення обчислювали за формулою 4:

$$\text{НПЗ} = \frac{ДН}{ДН + ХН} \times 100 \% \quad (\text{формула 4}).$$

Результати досліджень та їх обговорення

Результати ¹³С-сечовинного дихального тесту серед 102 хворих виявилися дійсно позитивними у 49 хворих, дійсно негативними – у 50 хворих,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хибнопозитивний результат був отриманий в 1 хворого, хибнонегативний – у 2 хворих (табл. 1).

Таблиця 1

Результати застосування різних методів діагностики *H. pylori* у дітей

Дослідження	¹³ C-сечовинний дихальний тест	Визначення антигену <i>H. pylori</i> у калі	Серологічне дослідження
Загальна кількість досліджень	102	102	102
Дійсно позитивні результати	49	46	39
Дійсно негативні результати	50	47	38
Хибнопозитивні результати	1	4	13
Хибнонегативні результати	2	5	12

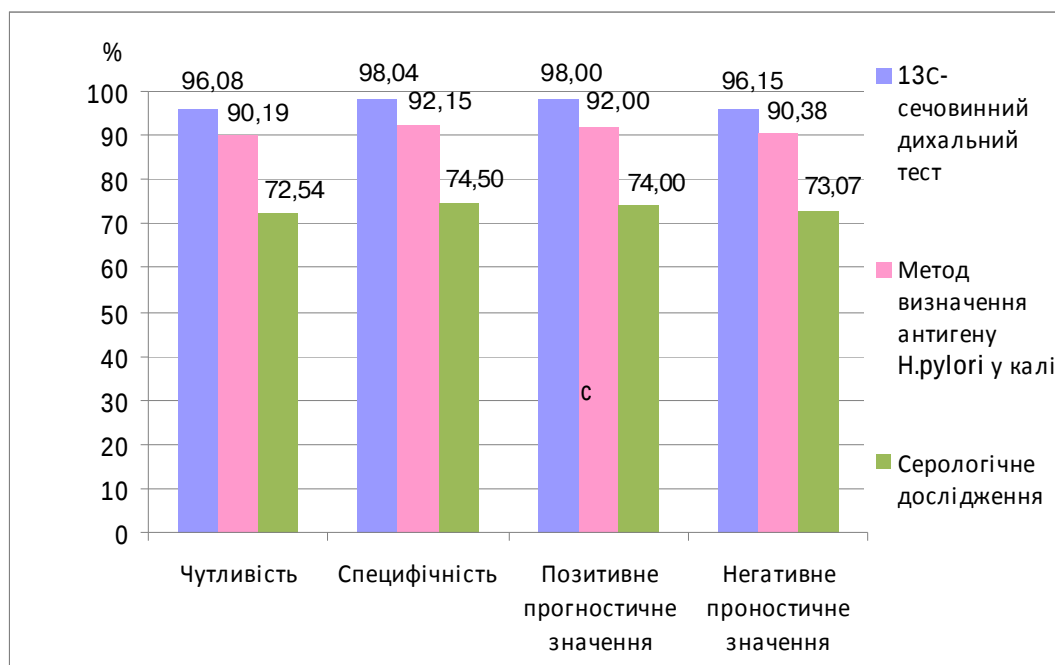
На підставі отриманих даних щодо дійсно позитивних, дійсно негативних, хибнопозитивних та хибнонегативних результатів нами були розраховані чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичні значення ¹³C-сечовинного дихального тесту (мал. 1).

Чутливість ¹³C-сечовинного дихального тесту становила 96,08 %, специфічність – 98,04 %, позитивне прогностичне значення – 98,00 %, негативне прогностичне значення – 96,15 %.

Результати методу визначення антигену *H. pylori* у калі серед 102 дітей виявилися дійсно

позитивними у 46 хворих, дійсно негативними – у 47 хворих, хибнопозитивний результат був отриманий у 4 хворих, хибнонегативний – у 5 хворих (табл. 1). На підставі отриманих даних нами були розраховані чутливість (90,19 %), специфічність (92,16 %), позитивне (92,00 %) та негативне (90,38 %) прогностичні значення методу визначення антигену *H. pylori* у калі при первинній діагностиці *H. pylori* у дітей (мал. 1).

Результати серологічного дослідження серед 102 хворих виявилися дійсно позитивними у 39 хворих, дійсно негативними – у 38 хворих,



Мал. 1. Порівняльна оцінка ¹³C-сечовинного дихального тесту, методу визначення антигену *H. pylori* у калі та серологічного дослідження при первинній діагностиці *H. pylori* у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією.

хибнопозитивний результат був отриманий у 13 хворих, хибнонегативний – у 12 хворих (табл. 1). На підставі отриманих даних нами були розраховані чутливість (72,54 %), специфічність (74,50 %), позитивне (74,00 %) та негативне (73,07 %) прогностичні значення серологічного дослідження (мал. 1).

Відповідно до завдань дослідження нами було проведено порівняння чутливості, специфічності, позитивних та негативних прогностичних значень ^{13}C -сечовинного дихального тесту, методу визначення антигену *H. pylori* у калі та серологічного дослідження (виявлення антитіл IgG до *H. pylori*) при первинній діагностиці *H. pylori* у дітей (мал. 1).

Дані, наведені на мал. 1, демонструють, що найвищу чутливість мав ^{13}C -сечовинний дихальний тест, чутливість методу визначення антигену *H. pylori* у калі була нижчою за попередній тест, але вищою за чутливість серологічного дослідження. Останнє мало найнижчу чутливість.

Найвищу специфічність мав ^{13}C -сечовинний дихальний тест, специфічність методу визначення антигену *H. pylori* у калі була нижчою за таку ^{13}C -сечовинного дихального тесту, але вищою за специфічність серологічного дослідження. Серологічне дослідження мало найнижчу специфічність.

Позитивне прогностичне значення визначалось у такій послідовності: найвище – ^{13}C -сечовинний дихальний тест, далі визначення антигену *H. pylori* у калі і найнижче – серологічне дослідження. Найвище негативне прогностичне значення мав ^{13}C -сечовинний дихальний тест, менше – метод визначення антигену *H. pylori* у калі і найнижче – серологічне дослідження.

Висновки

1. ^{13}C -сечовинний дихальний тест мав найвищу чутливість (96,08 %), специфічність (98,04 %), позитивне (98,00 %) та негативне (96,15 %) прогностичні значення.

2. Метод визначення антигену *H. pylori* у калі мав високу чутливість (90,19 %) і специфічність (92,15 %). Однак позитивне (92,00 %) та негативне (90,38 %) прогностичні значення були нижчі за такі ^{13}C -сечовинного дихального тесту, але вищі, ніж серологічне дослідження.

3. Серологічне дослідження мало найнижчі чутливість (72,54 %), специфічність (74,50 %), позитивне (74,00 %) та негативне (73,07 %) прогностичні значення.

Таким чином, проведене нами дослідження продемонструвало доцільність переважного використання ^{13}C -сечовинного дихального тесту для первинної діагностики інфекції *H. pylori* у дітей.

Література

1. Борисенко М.І. Імуномодуляція місцевого імунітету верхніх відділів травного каналу при хронічному запальному процесі його слизової оболонки / М.І. Борисенко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1(27). – С. 41-45.
2. Бекетова Г.В. Хронічні гастродуоденіти в дітей і підлітків / Г.В. Бекетова // Сімейна медицина. – 2009. – № 2. – С. 52-57.
3. Боброва В.І. Епідеміологічні аспекти перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей / В.І. Боброва, О.В. П'янова, Н.І. Надточій // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 33-36.
4. Белоусов Ю.В. Недостаточність пищеварения у детей: Учебное пособие / Ю.В. Белоусов. – К.: СПД Коляда, 2007. – 216 с.
5. Okuda M. Helicobacter pylori infection in childhood / M. Okuda, Y. Fukuda // Nihon Rinsho. – 2009. – Vol. 67. – N 12. – P. 2239-2244.
6. Association between Chronic Atrophic Gastritis and Serum Antibodies to 15 Helicobacter pylori Proteins Measured by Multiplex Serology / [L. Gao, M.N. Weck, A. Michel et al.] // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, N 7. – P. 2973-2980.
7. Белоусов Ю.В. Гастроентерологія дитячого віку: Підручник / Ю.В. Белоусов. – К.: СПД Коляда, 2007. – 440 с.
8. Complications of upper GI endoscopy / [G.M. Eisen, T.N. Baron, J.A. Dominitz et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2002. – Vol. 55, N 7. – P. 784-793.
9. Accuracy of diagnostic tests for Helicobacter pylori: a reappraisal / [X. Calvet, J. Sanchez-Delgado, A. Montserrat et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48, N 10. – P. 1385-1391.
10. Кривой В.В. Модификация ^{13}C -дыхательного мочевинового теста в диагностике инфекции *H. pylori* / В.В. Кривой // Крим. терапевт. журн. – 2010. – № 1. – С. 79-85.
11. Urea Breath Test in Children: The United States Prospective, Multicenter Study / [Y. Elitsur, V. Tolia, M.A. Gilger et al.] // Helicobacter. – 2009. – Vol. 14, N 2. – P. 134-140.
12. Breath test in pediatrics / [C. Anania, L. Pacifico, G. Olivero et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2008. – Vol. 397, N 1-2. – P. 1-12.
13. Нянковський С.Л. Діагностика гелікобактеріозу: від ендоскопії та біопсії до імунохроматографічного аналізу / С.Л. Нянковський, О.С. Івахненко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 3 (08). – С. 1-3.
14. Megraud F. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing / F. Megraud, P. Lehours // Clin. Microbiol. Rev. – 2007. – Vol. 20, N 2. – P. 280-322.
15. Gastric Status and Vitamin B12 Levels in Cardiovascular Patients / [M.G. van Oijen, P. Sipponen, R.J. Laheij et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2007. – V. 52, N 9. – P. 2186-2189.
16. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen 1: a multicentre study / [H. Vaananen, M. Vauhkonen, T. Helske et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 15, N 8. – P. 885-891.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DIAGNOSIS EFFICACY OF NONINVASIVE TESTS FOR DETECTION OF *HELICOBACTER PYLORI* IN CHILDREN

S.D. Saltanova

SUMMARY. Presents data of the diagnosis efficacy of the noninvasive tests for the pretreatment diagnosis of *H.pylori* infection in children. It is shown that ¹³C- urea breath test has the highest sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the stool antigen test (HpSA) are lower than those for ¹³C- urea breath test and higher than those for

serological method. Serological method showed the lowest sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value. The conducted study has demonstrated that usage of ¹³C-urea breath test is preferred to the pretreatment diagnosis of *H.pylori* infection in children.

Key words: chronic gastroduodenal diseases, pretreatment diagnosis of *H.pylori* infection, children, ¹³C-urea breath test, stool antigen test (HpSA), serological method (detection of Ig G antibodies to *H.pylori*).

Отримано 24.04.2012 р.

© Герасименко Т.В., 2012

УДК 616.98-097:578.828.6+616-002.5]-06:614.1(477.74)

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 депопуляції вищі серед сільського населення, ніж серед міського. 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 %), друге – від новоутворень (13 %), третє – від зовнішніх причин (10 %), 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. 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.

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. В роботі 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, за-

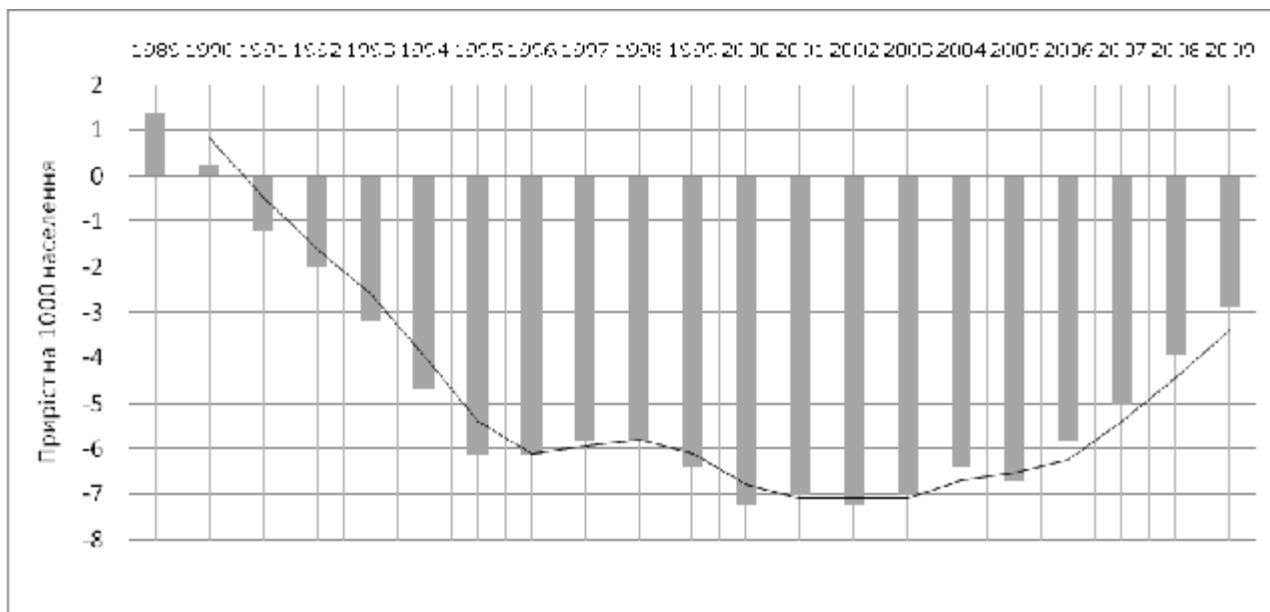
лишається напруженою. Середньорічні темпи приросту населення області за період 1989-2010 рр. мали від'ємне значення.

В області продовжується процес депопуляції: порівняно із загальною кількістю населення на 1 січня 1989 р., кількість постійного населення на 1 січня 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 інтенсивніші. Так, кількість міського населення у 2010 р. становила 91,39 % від загаль-

ної 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, тобто показники смертності перевищували показники народжуваності. Як видно з мал. 1, з 1991 по 2009 рр. відмічався від'ємний приріст. У період 1997-2005 рр. показники природного приросту стабілізувались на рівні від -5,8 до -7,2. З 2006 р. спостерігається поступове зростання природного приросту населення та поступове наближення до позитивного (з -5,8 у 2006 р. до -2,9 у 2009 р.).



Мал. 1. Природний приріст населення Одеської області у 1989-2009 рр.

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 – виявили, 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 р. до 1995 р. (зростання 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. 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

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

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, але сумарний показник не досягає соціально прийнятного рівня (2,2),

необхідного для простого відтворення населення.

Статеві-вікова структура населення за період 1989-2009 рр. за класифікацією Зундберга відповідала регресивному типу, тобто питома вага осіб у віці 50 років і більше перевищувала частку осіб у віці 0-14 років.

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-Гарньє-Россета (табл. 1).

Таблиця 1

Показники демографічного старіння населення Одеської області

Показник	2003 р.	2004 р.	2005 р.	2006 р.	2007 р.	2008 р.
Коефіцієнт старіння «зверху»	19,6	19,4	19,1	19,1	19,0	19,1
Коефіцієнт старіння «знизу»	15,7	15,3	14,9	14,6	14,5	14,6

Процес старіння в області відбувався, в основному, «знизу», за рахунок скорочення народжу-

ваності. Старіння «зверху» у певній мірі обмежується короткою тривалістю життя (табл. 2).

Таблиця 2

Середня очікувана тривалість життя населення Одеської області

Період, за який розраховані показники (роки)	Середня очікувана тривалість життя при народженні (роки)		
	обидві статі	чоловіки	жінки
1995-1996	65,4	60,2	70,7
1996-1997	65,4	60,2	70,7
1997-1998	66,2	61,1	71,3
1998-1999	67,2	62,4	72,1
1999-2000	68,0	62,5	73,5
2000-2001	67,0	61,8	72,2
2001-2002	66,6	61,4	72,1
2002-2003	66,4	61,2	71,8
2003-2004	66,5	61,2	71,9
2004-2005	66,3	61,0	71,8
2005-2006	66,4	61,2	71,8
2006-2007	66,7	61,6	72,0
2007-2008	67,0	62,0	72,2
2008-2009	68,1	63,0	72,9

У зв'язку з постарінням населення спостерігається значне демографічне навантаження працездатного населення (табл. 3). 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.

Таблиця 3

Демографічне навантаження населення працездатного віку в Одеській області

Показник	роки		
	1989	2001	2008
Загальне демографічне навантаження	0,62	0,57	0,51
Навантаження дітьми та підлітками	0,34	0,26	0,22
Навантаження особами старшого віку	0,27	0,31	0,29

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Крім природного руху, на кількісний склад і 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 сільськогосподарських районів до великих міст і районів, розташованих поблизу обласного центру, тобто продовжується процес урбанізації населення.

Загальний коефіцієнт смертності (ЗКС) населення в області у 2005 р. склав 16,76, а у 2010 р. – 15,20 на 1000 населення. Рівень ЗКС серед сільського населення був стабільно вищим, ніж серед міського.

Темп росту загального коефіцієнту смертності у 2010 р. (базисний порівняно з 2005 р.) серед населення Одеської області склав -90,69 %,

серед міського населення -92,28 %, серед сільського населення -88,87 %.

Середньорічний темп приросту загального коефіцієнту смертності за період з 2005 по 2010 рр. серед загального населення склав -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 (табл. 4) 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.

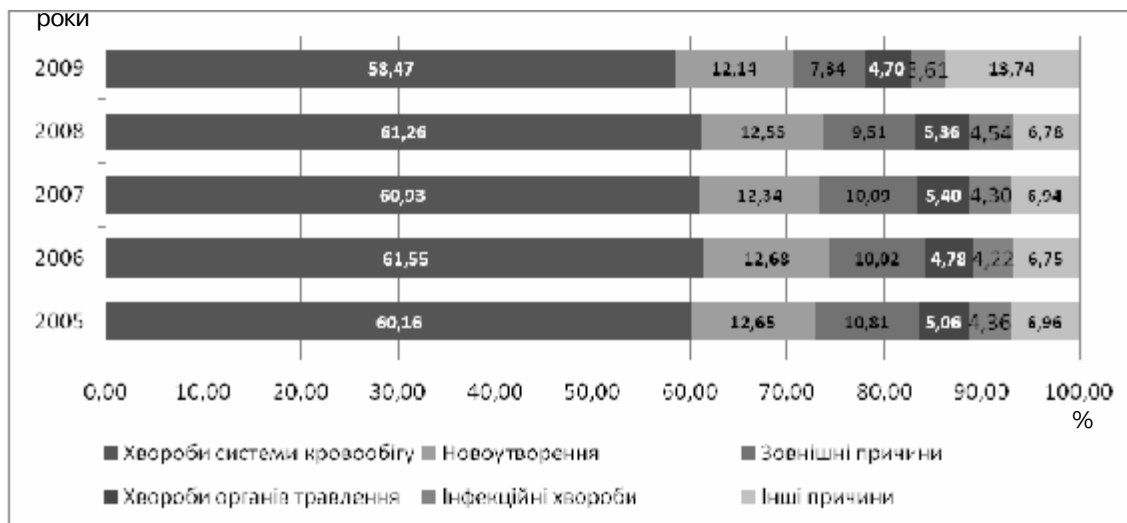
Таблиця 4

Критерії оцінки медико-демографічних показників за шкалою ВООЗ (на 1000 населення)

Рівень	Народжуваність	Смертність	Малюкова смертність
Низький	до 14,9	до 8,9	до 9,9
Середній	15,0-24,9	9,0-14,9	10,0-19,9
Високий	25,0 і більше	15,0 і більше	20,0 і більше

У структурі загальної смертності населення в Одеській області протягом 2005-2009 рр. превалювала смертність від захворювань органів системи кровообігу, яка складала близько 60 % (мал. 2). Смертність від новоутворень і 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-е місце і складала 3,6-4,5 % від загальної смертності без суттєвих змін протягом досліджуваного періоду.



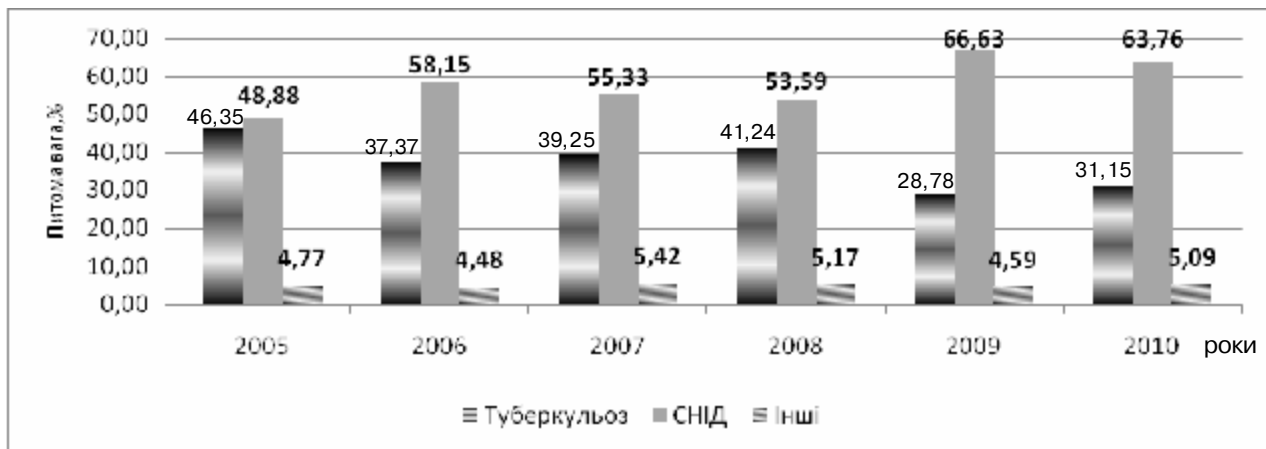
Мал. 2. Структура загальної смертності населення в Одеській області, %.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

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 частка 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 відзначити, що смертність від інфекційних та паразитарних хвороб серед різних соціально-демографічних груп населення області має суттєві відмінності (мал. 3).

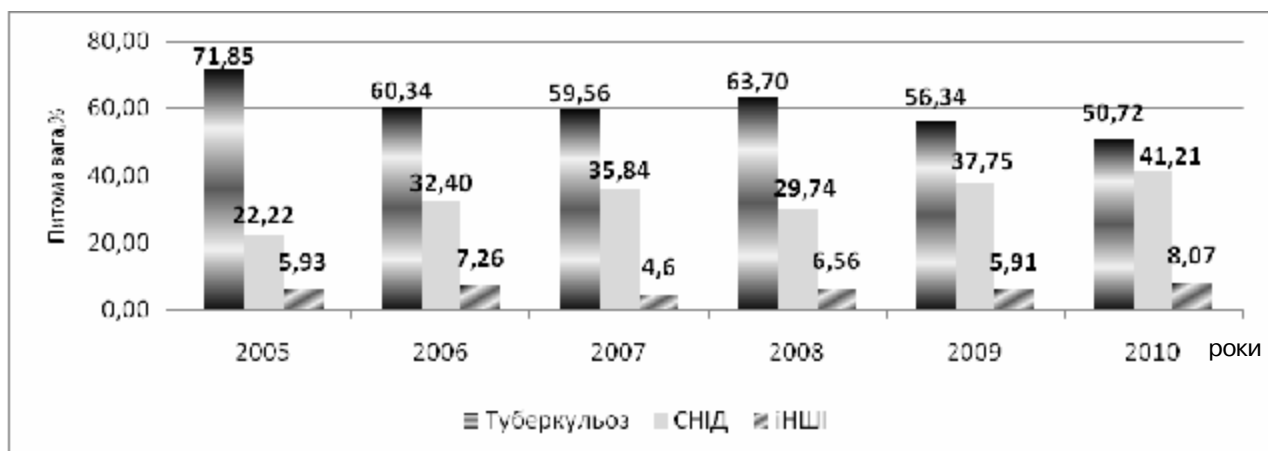


Мал. 3. Структура причин смертності від інфекційних і паразитарних хвороб серед міського населення Одеської області, %.

Так, серед міського населення питома вага смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, майже удвічі перевищує питому вагу смертності від туберкульозу (у 2005 р. частка 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 (мал. 4) у структурі причин смертності від інфекційних та паразитарних

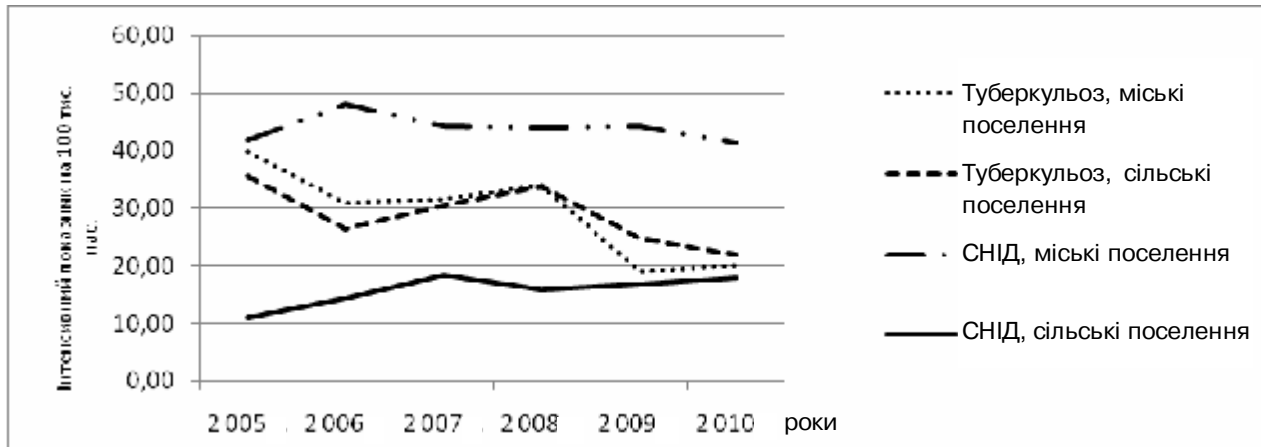
хвороб на першому місці – туберкульоз, хоча його питома вага дещо знизилася, на фоні росту, майже удвічі, питомої ваги смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ. Так, у 2005 р. питома вага смертності від туберкульозу в структурі інфекційної смертності складала 71,85 %, а у 2010 р. – 50,72 %. Питома вага смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, серед сільського населення виросла майже удвічі – з 22,22 % у 2005 р. до 41,21 % у 2010 р.



Мал. 4. Структура причин смертності від інфекційних і паразитарних хвороб серед сільського населення Одеської області (%).

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. 5).



Мал. 5. Динаміка смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, і туберкульозу серед міських і сільських жителів Одеської області за період 2005-2010 рр., на 100 тис. нас.

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. 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. Надзвичайно несприятливою виглядає ситуація у вікових групах 15-19 та 20-24 років, де ВІЛ-інфекція є причиною смерті у 2-8 % випадків. 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 та статевим шляхами.

На відміну від ВІЛ-інфекції, питома вага смертності від туберкульозу у загальній смертності характеризується нижчими цифрами, не перевищуючи 10 %. 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.

Таким чином, аналіз значення смертності від хвороби, зумовленої ВІЛ, та туберкульозу у загальній смертності (4 %) 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.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

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

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

3. 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.

4. 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 показники смертності серед міського населення, що пов'язано з віковою структурою населення.

5. 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.

6. 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 у 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, Програма развития ООН, 2000.

INFLUENCE OF HIV-INFECTION AND TUBERCULOSIS ON 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.

© П'ятночка І.Т., Корнага С.І., Тхорик Н.В., 2012
УДК 16.127.2-02:616.24-002.5/-002.582

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

САТУРАЦІЯ КРОВІ КИСНЕМ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ І ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено результати порівняльного аналізу вмісту кисню у крові хворих на вперше діагностований туберкульоз і саркоїдоз легень. У хворих на саркоїдоз насичення крові киснем було нижчим, ніж у хворих на туберкульоз легень.

Ключові слова: сатурація крові киснем, саркоїдоз, туберкульоз легень.

Людина для підтримки своєї життєдіяльності потребує постійного джерела енергії та наявності кисню, необхідність в якому залежить від багатьох чинників, зокрема і від конкретних недуг. Заслуговує на увагу і вплив гравітації, оскільки у вертикальному положенні збільшується легеневий кровоплин від верхівок до базальних відділів легень [1]. Загалом, вентиляція, як і перфузія, у положенні стоячи зменшується лінійно від базальних відділів до верхівок легень і співвідношення вентиляція-перфузія є вищим у верхніх відділах легень. Це створює кращі умови і для розвитку туберкульозу в цих ділянках легень. Тобто недостатнє кровопостачання верхніх легених зон є однією із причин переважно верхньочасткової локалізації туберкульозу органів дихання. Клінічне значення впливу гравітації на вентиляцію проявляється покращенням артеріальної оксигенації у хворих з одностороннім легеним захворюванням, що лежать на боці здорової легені [2]. Отже, потреба в кисні змінюється в залежності від різних чинників, зокрема і від конкретного захворювання. І якщо сатурація крові киснем при туберкульозі легень в певній мірі вивчена, то при саркоїдозі легень – недостатньо [3]. Однак, захворюваність на саркоїдоз постійно зростає і створюється враження, що саркоїдоз ніби заповнює вакуум, що виникає при зниженні захворюваності на туберкульоз у світі. Доволі важливим є і те, що для саркоїдної гранульоми характерний ранній розвиток волокнистої сполучної тканини. Склеротичні процеси при саркоїдозі виникають рано і є особливо небезпечні в прогностичному відношенні. Проце-

си колагеноформування та дистрофії волокнистих структур неухильно прогресують і значно більш виражені, ніж при туберкульозі [4].

Усе це спонукало нас провести порівняльне вивчення сатурації крові киснем у вперше діагностованих хворих на саркоїдоз і туберкульоз легень. І, як на нашу думку, це мало би значення при диференційній діагностиці цих захворювань, лікуванні та визначенні прогнозу.

Пацієнти і методи

Рівень насичення артеріальної крові киснем вивчали у 68 хворих на вперше діагностований туберкульоз і у 55 пацієнтів із саркоїдозом легень. Визначення сатурації крові киснем проводилося за допомогою пульсоксиметра «Ютасокси-201». На сьогодні пульсоксиметрія є єдиним широкодоступним способом, що дозволяє забезпечити тривале та безпосереднє спостереження за ступенем насичення артеріальної крові киснем [5]. Цифровий матеріал піддавався статистичній обробці з вирахуванням показника достовірності.

Результати досліджень та їх обговорення

Своєчасне виявлення артеріальної гіпоксії є дуже важливим для запобігання розвитку хронічного легеневого серця. Встановлено, що зміни в легеновому кровообігу виникають тоді, коли насичення артеріальної крові киснем падає нижче 90 % і легеневий артеріальний тиск зростає пропорційно зниженню насичення крові киснем [6].

Захворюваність на саркоїдоз щорічно зростає, про що свідчить відсоток хворих на саркоїдоз відносно пацієнтів із туберкульозом легень, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласному протитуберкульозному диспансері за 2007-2010 рр., відповідно: 5,5, 6,0, 7,8 і 10,2 %. До того ж, при несвоєчасній діагностиці та неадекватному лікуванні хворих на саркоїдоз, як і туберкульоз, недуга прогресує і приводить до погіршення функції зовнішнього дихання та недостатності насичення крові киснем, що дуже

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

негативно відбивається на загальному стані хворого. Якщо йдеться про прогноз при саркоїдозі, то ймовірність спонтанної ремісії складає приблизно 80 % у хворих на I стадію саркоїдозу, при II – 50 % і 30 % при III стадії захворювання [7]. Все це є приводом для вивчення сатурації крові

киснем у хворих на саркоїдоз і туберкульоз легень.

Порівняльний аналіз результатів вивчення ступеня насичення крові киснем у хворих на вперше діагностований саркоїдоз і туберкульоз легень наведений в таблиці 1.

Таблиця 1

Сатурація крові киснем у хворих на саркоїдоз і туберкульоз легень (% , $M \pm m$)

Захворювання	Стать		Вік		Разом
	чоловіки	жінки	до 50 років	понад 50 років	
Туберкульоз (n=68)	95,81±0,32 (n=52)	98,13±0,30 (n=16)	97,53±0,32 (n=19)	95,02±0,26 (n=49)	96,35±0,28
Саркоїдоз (n=55)	95,73±0,43 (n=22)	95,24±0,46* (n=33)	95,63±0,32* (n=46)	94,44±1,01 (n=9)	95,44±0,31*

Примітка: * – показник вірогідно відрізняється між групами ($p < 0,05$).

Результати дослідження свідчать про те, що у хворих на саркоїдоз насичення крові киснем є нижчим, ніж у пацієнтів на туберкульоз легень ($p < 0,05$). Проте ці зміни, тобто більш знижені показники сатурації крові, передусім спостерігалися у хворих на саркоїдоз жіночої статі, а також (не залежно від статі) в осіб віком до 50 років, порівняно з такими у хворих на туберкульоз легень, хоча клінічні прояви захворювання в останніх були значно більше вираженими. З цього випливає, що явища інтоксикації менше впливають на насичення крові киснем, порівняно з більш вираженими органічними склеротичними процесами в легенях, притаманними саркоїдозу, передусім II-III стадії [4]. При цьому значно порушується дифузійна здатність легень внаслідок патологічних змін в альвеолярно-капілярній мембрані.

У хворих на саркоїдоз віком понад 50 років сатурація крові киснем теж була знижена, порівняно з хворими на туберкульоз. В загальній кількості хворих чоловічої статі при обох захворюваннях насичення крові киснем було доволі однаковим. Це, мабуть, зумовлено палінням цигарок і, як наслідок, супутнім бронхітом, оскільки курців серед хворих на туберкульоз було 35 (67,3 %), а саркоїдозом – 9 (40,98 %) осіб ($p < 0,05$).

У хворих на вперше діагностований туберкульоз легень нижчі показники насичення крові киснем спостерігалися у чоловіків, а також у осіб з поширеним деструктивним легенеvim процесом. У хворих на саркоїдоз зниження сатурації констатовано у всіх групах, але передусім при виражених легневих змінах, тобто при II-III стадії захворювання.

Висновки

1. За останні роки захворюваність на саркоїдоз значно зросла, переважно серед людей молодого і середнього віку, і частіше жіночої статі.

2. Сатурація крові киснем більш знижена у хворих на саркоїдоз, ніж у пацієнтів на вперше діагностований туберкульоз, і навіть при однаковій поширеності ураження легень, що має певне діагностичне значення.

3. При сатурації артеріальної крові киснем нижче 90 %, поширеному легенеvому процесі, незалежно від захворювання, доцільно застосовувати преднізолонотерапію, як і оксигенотерапію. Це, в першу чергу, стосується хворих на саркоїдоз, оскільки гормонотерапія запобігає ранньому розвитку і прогресуванню пневмосклерозу в легенях.

Література

1. Фрайт Володимир. Легеневе кровопостачання, гіпертензія і туберкульоз / Володимир Фрайт, Олег Фрайт, Юрій Фрайт. – Дрогобич: Видавнича фірма «Відродження», 2001. – 291 с.
2. Ганонг В.Ф. Фізіологія дихання: Підручник / Вільям Ф. Ганонг : пер. з англ. / наук. ред. перекладу М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська. – Львів: Бак, 2002. – 784 с.
3. П'ятночка І.Т. Сатурація крові киснем у хворих на туберкульоз легень / І.Т. П'ятночка, С.І. Корнага, Н.В. Корнага // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 1. – С. 18-20.
4. Саркоїдоз / Под ред. А. Г. Хоменко и О. Швайгера. – М.: Медицина, 1982. – 296 с.
5. Дуров С.Д. Порівняння визначення насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем шляхом пульсоксиметрії та інвазивним методом у пацієнтів з політравмою під час відлучення від респіратору / С.Д. Дуров // Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г.О. Можая. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 25-28.

6. Кулачковский Ю.В. Хроническое легочное сердце при туберкулёзе / Ю.В. Кулачковский. – Киев, Здоров'я, 1981. – 216 с.

7. DeRemee Richard A. Sarcoidosis / Richard A. DeRemee // Mayo Clin. Proceedings. – 1995. – Vol. 70. – P. 171-181.

BLOOD OXYGEN SATURATION IN LUNG TUBERCULOSIS AND SARCOIDOSIS PATIENTS

I.T. Pyatnochka, S.I. Kornaha, N.V. Tkoryk

SUMMARY. The article presents results of a comparative analysis of oxygen in the blood of patients

with first diagnosed lung tuberculosis and sarcoidosis. In patients with sarcoidosis blood oxygen saturation was lower than in lung tuberculosis patients.

Key words: blood oxygen saturation, sarcoidosis, lung tuberculosis.

Отримано 29.12.2011 р.

© Марценюк В.П., Сельський П.Р., 2012
УДК 378.2:001.891.5

В.П. Марценюк, П.Р. Сельський

ОБҐРУНТУВАННЯ ОБ'ЄКТИВНОСТІ СЕМЕСТРОВОГО ТЕСТОВОГО ІСПИТУ ДЛЯ ОЦІНЮВАННЯ ЗНАНЬ З ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено досвід впровадження новітніх навчальних методик при викладанні інфекційних хвороб у Тернопільському державному медичному університеті ім. І.Я. Горбачевського, обґрунтовано об'єктивність семестрового тестування за результатами оцінювання предмету.

Ключові слова: новітні навчальні методики, інфекційні хвороби, семестровий тестовий іспит.

Адекватне оцінювання знань дозволяє виявити досягнення студента, ефективність роботи викладачів, переваги і недоліки нових методів навчання [1]. Багаторічний досвід медичних шкіл свідчить про велике значення впровадження тестових методик на різних рівнях підготовки лікарів. Саме тести дозволяють досягти високого ступеня об'єктивності при оцінюванні [2, 3].

Проте не до кінця вирішеною залишається проблема незалежного оцінювання знань. Одним із семи Європейських стандартів і рекомендацій щодо внутрішнього забезпечення якості у вищих навчальних закладах, розроблених Європейсь-

кою асоціацією із забезпечення якості вищої освіти, є саме об'єктивна та незалежна система оцінювання [4]. Важливою складовою нової системи організації навчального процесу в Тернопільському державному медичному університеті ім. І.Я. Горбачевського є проведення підсумкового модульного контролю у формі семестрового комплексного тестового іспиту із використанням запитань з багатьма варіантами відповідей у формі бланкових тестів та наступною автоматизованою обробкою результатів [5, 6]. Це дозволило оцінювати знання незалежно від людського чинника [7, 8].

Матеріали і методи

Статистична обробка первинної інформації за результатами тестування здійснювалась за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики. Проводився кореляційний аналіз методом квадратів Пірсона. Відмінності між групами відносних та середніх величин і їх похибками оцінювались за допомогою критерію Ст'юдента. Для обробки використані пакети програм MS Excel (Microsoft Office 2003).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

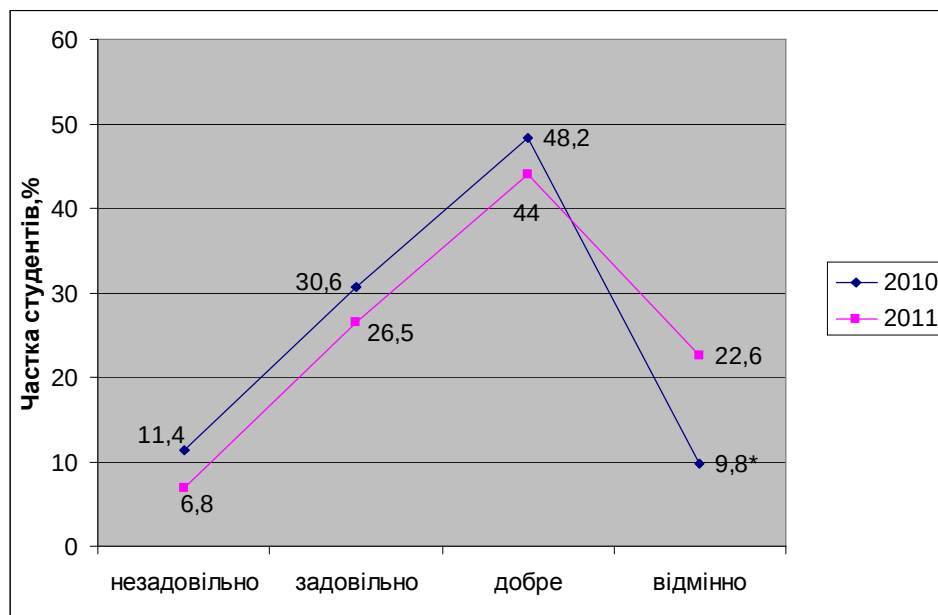
Результати досліджень та їх обговорення

Навчальний процес на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами організовано за методикою «Єдиного дня». Практичне заняття складається із практичної частини, семінарського обговорення та тестового контролю знань. За кожну частину заняття студент одержує оцінку за 12-бальною шкалою та середньоарифметичну оцінку за заняття в цілому. Запроваджена система дистанційного контролю знань «Moodle» дозволяє студенту пройти тестовий контроль напередодні заняття і після семінарської частини працювати за своїм планом. Таким чином, значно більше часу виділяється для самостійної роботи, що є одним із базових принципів кредитно-модульної системи навчання.

З метою незалежного та об'єктивного оцінювання знань студентів в університеті впроваджено семестровий тестовий контроль рівня знань студентів, який замість перманентного складан-

ня підсумкових модулів протягом семестру дозволяє провести тестування із всіх дисциплін за один день. З 2009/2010 навчального року такий вид контролю здійснюється і з інфекційних хвороб. На даний час створена велика база тестових завдань (більше 2 тисяч), із яких комп'ютерна програма довільно формує буклети з розрахунку 24 завдання на модуль. Студент на іспиті отримує також збірник рисунків, де представлені зовнішній вигляд хворих, зміни шкіри та слизових, морфологія збудників тощо. Тестові запитання до рисунків включені окремим розділом в буклеті. При формуванні тестових завдань також використовується контекст з клінічних ситуацій.

Про об'єктивність оцінювання знань студентів із модулю «Вірусні гепатити. ВІЛ-інфекція. Інфекційні хвороби з трансмісивним, рановим та множинним механізмами зараження» за методикою семестрового тестового іспиту свідчать результати тестування (рис. 1).



Мал. 1. Порівняльний аналіз успішності з модулю «Вірусні гепатити. ВІЛ-інфекція. Інфекційні хвороби з трансмісивним, рановим і множинним механізмами зараження» за 2010 та 2011 рр., * – $p < 0,05$ порівняно з 2011 р.

З 234 студентів, що проходили тестування (весна, 2010/2011 н.р.), 16 студентів ($(6,8 \pm 1,6)\%$) склали іспит на «незадовільно», 62 ($(26,5 \pm 2,9)\%$) – на «задовільно», 103 ($(44,0 \pm 3,2)\%$) – на «добре», а 53 ($(22,6 \pm 2,7)\%$) – на «відмінно». За результатами тестування 193 студентів з цього ж модулю попереднього року (весна, 2009/2010 н.р.) виявлялась більша частка незадовільних, задовільних

та добрих оцінок («незадовільно» – $(11,4 \pm 2,3)\%$, «задовільно» – $(30,6 \pm 3,3)\%$, «добре» – $(48,2 \pm 3,6)\%$, проте ці показники суттєво не різнились ($p > 0,05$). Мала місце значно менша частка відмінних оцінок ($9,8 \pm 2,1\%$) ($p < 0,05$).

У 2011 році (табл. 1) спостерігалась незначна відмінність між середнім балом за семестровий тестовий іспит ($7,0 \pm 0,2$) та середнім балом поточ-

ної успішності ($7,2 \pm 0,1$) ($p > 0,05$). Кореляційний аналіз показав незначущу залежність між цими показниками.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз середнього балу з модулю «Вірусні гепатити. ВІЛ-інфекція. Інфекційні хвороби з трансмісивним, рановим і множинним механізмами зараження» за 2010 та 2011 рр., ($M \pm m$)

Рік тестування	Середній бал	
	Іспит	Поточна успішність
2010	$6,2 \pm 0,1$	$7,3 \pm 0,1^{**}$
2011	$7,0 \pm 0,2^*$	$7,2 \pm 0,1$

Примітки. * – $p < 0,05$ порівняно із 2010 р., ** – $p < 0,05$ порівняно з іспитом.

За результатами тестування з цього ж модулю за 2010 р. мав місце значно нижчий показник середнього балу за іспит ($6,2 \pm 0,1$) порівняно із середнім балом поточної успішності ($7,2 \pm 0,1$) ($p < 0,05$). Середній бал за іспит був також суттєво нижчий, порівняно з аналогічним показником за 2011 р. ($p < 0,05$).

Висновки

1. Застосування новітніх навчальних методик значно покращує засвоєння знань студентів, про що свідчить тенденція до покращення успішності та ріст середнього балу за іспит.

2. Незначна відмінність між показниками середнього балу за тестування і поточної успішності за 2011 р. вказує на те, що комплексний семестровий тестовий іспит є об'єктивною та ефективною формою незалежного оцінювання знань з інфекційних хвороб.

3. Виявлена при кореляційному аналізі незначуща залежність між цими показниками вказує на необхідність подальшої роботи щодо покращення якості тестових завдань, зокрема ширшого представлення даних інструментальних методів дослідження у графічних зображеннях та збільшення частки контексту з клінічних ситуацій.

4. Подальше удосконалення методик оцінювання із використанням запитань з багатьма ва-

ріантами відповідей у формі бланкових тестів та наступною автоматизованою обробкою результатів при викладанні інфекційних хвороб суттєво покращить підготовку висококваліфікованих спеціалістів.

Література

1. Самылкина Н.Н. Современные средства оценивания результатов обучения / Н.Н. Самылкина. – М. : БИНОМ, 2007. – 172 с. – (Лаборатория знаний).
2. Epstein R.M. Assessment in Medical Education / R.M. Epstein // N. Engl. J. Med. – 2007. – N 1. – P. 356-387.
3. Марценюк В.П. Концептуальные подходы к структуре информационной системы проверки знаний в медицинском образовании / В.П. Марценюк, А.В. Семенец // Кибернетика и вычислительная техника. – 2009. – Вып. 156. – С. 18-27.
4. Стандарти і рекомендації щодо забезпечення якості освіти у Європейському просторі вищої освіти. – К.: Ленвіт, 2006. – С. 15-16.
5. Досвід Віденського медичного університету в реформуванні системи освіти. Перспективи співпраці / [за ред. Л.Я.Ковальчука]. – Тернопіль : ТДМУ, 2006. – 290 с.
6. The quality of in-house examination / [R.F. Jozefowicz, V.M. Koeppen, S. Case et al.] // Acad. Med. – 2002. – N 77. – P. 156-161.
7. Ковальчук Л.Я. Впровадження новітніх методик і систем навчального процесу в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського / Л.Я. Ковальчук // Медична освіта. – 2009. – № 2. – С. 10-14.
8. Семестрові комплексні тестові іспити – надійний критерій оцінки знань студентів / І.Р. Мисула, В.П. Марценюк, К.О. Пашко, О.О. Стаханська // Медична освіта. – 2010. – № 1. – С. 16-37.

SUBSTANTIATION OF SEMESTER TEST EXAM OBJECTIVITY FOR KNOWLEDGE ASSESSMENT OF INFECTIOUS DISEASES

V.P. Martsenyuk, P.R. Selsky

SUMMARY. The article is dedicated to implementation of innovative methods in teaching Infectious Diseases in I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University. According to the subject evaluation results, the objectivity of semester exam test has been substantiated.

Key words: innovative methods, pathomorphology, independent testing.

Отримано 27.03.2012 р.

Ю.Ю. Рябоконт

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПОЗАПЕЧІНКОВІ ПРОЯВИ ХРОНІЧНОЇ HCV-ІНФЕКЦІЇ

Запорізький державний медичний університет

Проаналізовані сучасні уявлення щодо позапечінкових проявів хронічної HCV-інфекції, продемонстрована частота реєстрації та різноманітність системних уражень при хронічному гепатиті С. Доведено, що в ряді випадків саме позапечінкові прояви HCV-інфекції є головною причиною першого звернення хворих до лікарів різного профілю, що обумовлює складність діагностики та подальшого лікування.

Ключові слова: хронічна HCV-інфекція, позапечінкові прояви.

За останні роки стало відомо, що HCV-інфекції належить особлива роль в розвитку позапечінкових (ПП) уражень. Це ствердження стосується як високої частоти цих проявів, так і особливостей їх спектру. За даними різних досліджень, частота ПП проявів складає від 40 до 74 % [1, 2]. У ряду пацієнтів ПП ознаки є першими проявами HCV-інфекції, в інших – розвиваються через декілька років після виявлення збудника [3, 4]. ПП прояви хронічної HCV-інфекції можуть перебігати як латентно, так й у вигляді яскравих клінічних симптомів або самостійних захворювань, домінуючи в клінічній симптоматиці, а в ряді випадків визначати прогноз захворювання [4, 5].

Мета роботи – проаналізувати дані сучасної літератури щодо системних проявів хронічної HCV-інфекції та навести деякі власні спостереження позапечінкових проявів захворювання.

ПП прояви HCV-інфекції вельми різноманітні, проте їх умовно розділяють на доведені та імовірні [5-8].

Роль HCV як провідного етіологічного чинника є доведеною (виявлення HCV-RNA в уражених тканинах, висока частота виявлення при HCV-інфекції):

- в розвитку змішаної криоглобулінемії (КГЕ) та обумовленого нею КГЕ-синдрому, в тому числі КГЕ нефриту.

Роль HCV є доведеною як одного з етіологічних чинників у розвитку:

- гематологічних проявів (В-клітинна неходжкінська лімфома (НХЛ), імунна тромбоцитопенія);

- ендокринологічних порушень (гіпер- і гіпотиреоз, цукровий діабет);

- шкірних проявів (червоний плоский лишай, вузлова еритема, пізня шкірна порфірія);

- ураження слинних залоз й очей (синдром Шегрена, виразки рогівки).

Роль HCV на сьогодні розглядають як імовірну, однак це потребує додаткових, у тому числі вірусологічних, доказів у розвитку таких проявів:

- ревматоїдний артрит;
- поліміозит;
- дерматоміозит;
- вузликовий периартеріт;
- фіброзуючий альвеоліт.

Вважається, що в розвитку ПП проявів основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею [9, 10]. Доведеною є можливість низького рівня реплікації HCV в тканинах нелімфоїдного походження, а саме в ендотелії судин, епітеліальних клітинах слизової оболонки порожнини рота, слинних залоз, що дозволяє обговорювати можливість прямої дії вірусу [11]. Проте головне значення в розвитку ПП проявів ХГС має лімфотропність HCV з переважною його локалізацією в В-клітинах. Результатом взаємодії поверхневих антигенів HCV зі специфічними рецепторами CD81 на поверхні В-лімфоцитів є зниження порога активації В-лімфоцитів, підвищення експресії білка Bcl-2, що пригнічує їх апоптоз, внаслідок чого має місце моно- та поліклональна проліферація В-лімфоцитів з підвищеною продукцією аутоантитіл, формуванням імунних комплексів, а також змішаних криоглобулінів (КГ). Все це створює субстрат імунопатологічних реакцій, які є основою ПП уражень [12, 13].

Значна гетерогенність HCV відіграє роль фактора, що збільшує ймовірність механізмів молекулярної мімікрії між антигенними структурами вірусу та структурами клітин хазяїна. Виявлення при HCV-інфекції серологічних маркерів аутоімунітету доз-

воляє стверджувати про роль автоімунних механізмів в розвитку ряду ПП уражень [14]. При ХГС у більшості хворих виявляються ті чи інші лабораторні маркери автоімунних захворювань, зокрема змішані КГ (40-74 %), ревматоїдний фактор (RF) (45-98 %), гіпокомплементемія (30 %), антитіла до кардіоліпіну (20-44 %), антитіла до Ro(SS-A)/La(SS-B) антигену, антинуклеарні антитіла (10-52 %), анти-тиреоїдні антитіла (5-23 %) та інші [15, 16].

Роль HCV як провідного етіологічного чинника розвитку змішаної КГЕ підтверджено високою частотою HCV-інфекції серед хворих на есенціальну змішану КГЕ (від 63 до 93 %), виявленням антигенів вірусу й HCV-RNA в кріопреципітатах, у тому числі в концентраціях, в сотні або тисячі разів перевищуючих концентрації в супернатантах, а також виявленням антигенів HCV та HCV-RNA в уражених васкулітом органах [14]. Дані сучасної літератури свідчать, що не існує органу або системи, які не могли б бути залученими в патологічний процес при HCV-асоційованій змішаній КГЕ [17].

КГЕ розглядають як стан, що характеризується наявністю в сироватці крові Ig, які утворюють преципітат при температурі нижче за 37°C. КГ мають специфічну структуру амінокислот, а також, порівняно з нормальними Ig, менший вміст вуглеводів. Цими структурними аномаліями пояснюється втрата розчинності при низькій температурі з утворенням преципітатів [18].

Припускають, що HCV, який здатний реплікуватися в клітинах імунної системи, обумовлює їх хронічну стимуляцію, що створює умови для політа моноклональної проліферації В-лімфоцитів, продукції полі- й моноклонального IgM-RF, який є основою змішаних КГ [19]. HCV-інфекція характеризується унікальним імунологічним феноменом: ні при якій іншій інфекції не відзначається такої високої частоти продукції RF та його специфічність. Аналіз кріопреципітатів при HCV-інфекції показав, що близько 90 % молекул IgM-RF мають в антигензв'язуючій ділянці однаковий ідіотип [19, 20]. Специфічність IgM-RF передбачає, що продукція його обумовлена стимуляцією одним і тим самим антигеном, роль якого відіграє білок оболонки HCV-E2 [20]. IgM-RF впливає як на появу та прогресування ознак КГЕ синдрому, так і на фіброгенез печінки шляхом стимуляції синтезу клітинами Купфера паракринних факторів, що стимулюють синтез білків позаклітинного матриксу [21].

Змішана КГЕ виявляється у більшості хворих на ХГС, проте тривало має безсимптомний пе-

ребіг. Клінічні прояви виникають у половини хворих зі змішаною КГЕ, до того ж, їх коло виходить за межі тріади Мельтцера (шкірна пурпура, загальна слабкість, артралгії), постійно поповнюючись новими синдромами [18]. Найчастіше в рамках КГЕ-синдрому спостерігається ураження шкіри з розвитком характерної судинної пурпури або сітчастого ліведо, кропив'янки, виразково-некротичного ангіїту (80-100 %), ураження суглобів (75 %), м'язів, периферичної нервової системи (25-50 %), нирок (до 30 %), синдром Рейно (25-50 %) [14, 22].

За наявності змішаної КГЕ у хворих на ХГС закономірним є розвиток судинної пурпури, що проявляється наявністю шкірного геморагічного висипу, який зазвичай не свербить, має інтермітуючий перебіг, переважно локалізується на нижніх кінцівках. Під час біопсії шкіри виявляється типовий імунокомплексний васкуліт з периваскулярною інфільтрацією гранулоцитами та мононуклеарами, набряком ендотелію судин та іноді з внутрішньосудинними гіаліновими депозитами [22]. У 42 % хворих з вірус-асоційованим геморагічним васкулітом поява судинної пурпури випереджає клінічні ознаки ураження печінки, формуючи шкірно-геморагічну маску захворювання [23]. Більшість наукових досліджень [21-23], що присвячені шкірним проявам при ураженні печінки, вказують на винятково вірус-асоційовані гепатити. Етіологічну роль вірусу HCV в розвитку судинної пурпури у хворих на ХГС з наявністю змішаної КГЕ підтверджує виявлення антигенів вірусу в складі циркулюючих імунних комплексів, кріопреципітатів та імунних депозитів у ділянках ураженої шкіри [24]. Геморагічний васкуліт, що асоційований зі змішаною КГЕ, у хворих на хронічні вірусні гепатити може мати багаторічний або часто рецидивуючий перебіг з формуванням виразок та стійкої гіперпигментації шкіри.

В багатьох наукових дослідженнях [19, 22, 24] доведено часте ураження нирок при HCV-інфекції. Залучення нирок до патологічного процесу при ХГС у хворих з наявністю КГЕ васкуліту може виявлятися як у дебюті хвороби, так і через декілька місяців або навіть років після її початку. Ураження нирок є найбільш прогностично значущим проявом КГЕ синдрому, при цьому ризик розвитку ренальної дисфункції вірогідно підвищується більше ніж в 2 рази при розвитку й прогресуванні у хворих на ХГС змішаної КГЕ [3, 25]. Ренальна клінічна симптоматика, як і інші системні прояви змішаної КГЕ, корелюють з вмістом циркулюючих

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

КГ [23, 24, 26]. Превалювання низького вмісту кріокриту у пацієнтів зі змішаною КГЕ і ХГС, імовірно, пояснює варіанти субклінічного перебігу цього стану [26]. Припускають, що випадки асоціації ХГС та хронічної хвороби нирок без чіткої «ниркової» симптоматики і васкуліта є ранніми стадіями або особливими формами імунокомплексного ураження нирок, що перебігають на тлі низького вмісту кріокриту і циркулюючих імунних комплексів [27]. У ряді випадків, особливо при латентному перебігу ХГС, ренальна симптоматика може стати клінічним дебютом інфекційного процесу або домінувати в клінічній картині захворювання та визначати найближчий прогноз [28]. Причиною хронічної ниркової недостатності у хворих на ХГС вважається розвиток різних варіантів гломерулопатій: хвороба мінімальних змін, фокально-сегментарний гломерулосклероз, мезангіально-проліферативний гломерулонефрит, мембранозний гломерулонефрит. Мембранозно-проліферативний гломерулонефрит переважно 1-го типу є найчастішим морфологічним діагнозом при HCV і більш ніж в 80 % випадків пов'язаний зі змішаною КГЕ [29].

Утягнення в патологічний процес суглобів, як правило, у вигляді артралгій, спостерігається у 20-70 % хворих HCV-асоційованою змішаною КГЕ і має тенденцію до ураження великих та середніх розмірів суглобів по типу моно- та олігоартритів без деструкції суглобових поверхонь [30]. Серед HCV-інфікованих, які лікуються в клініках загального профілю або в ревматологічних відділеннях, частота ураження суглобів вища за аналогічну у пацієнтів з ХГС, які лікуються в інфекційних стаціонарах [31].

У хворих на ХГС зі змішаною КГЕ в 20-56 % випадків може розвинути периферична полінейропатія з сенсорними або сенсо-моторними порушеннями, що проявляється парестезіями, онімінням, моторними порушеннями нижніх кінцівок та/або множинними невритами [17]. При змішаній HCV-асоційованій КГЕ при застосуванні електроміографічного методу ознаки полінейропатії визначаються у 73 % пацієнтів. Механізм невротії при змішаній КГЕ пов'язують з розвитком епіневрального васкуліту та порушенням мікроциркуляції через інтраваскулярне відкладання КГ, що призводить до ішемії, дегенерації аксонів й демієлінізації. При цьому існує пряма кореляція між її клінічними проявами та ступенем виразності епіневрального васкуліту [17, 32].

В дебюті КГЕ-синдрому при ХГС досить часто виявляються ознаки синдрому Рейно, а ступінь його виразності корелює з рівнем КГ [17, 32].

У хворих на ХГС ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань значно більший [1, 33]. Провідною ланкою в багатосхідчастому патогенезі розвитку злоякісних HCV-асоційованих лімфом є лімфотропність вірусу та можливість його тривалої реплікації в В-лімфоцитах. Генетичний матеріал HCV виявляється в геномі пухлинних клітин В-клітинної НХЛ, що підтверджує його участь в формуванні цієї патології [33, 34]. У хворих на ХГС з наявністю змішаної КГЕ в 40 % випадків у кістковому мозку виявляється моноклональна В-клітинна лімфопроліферація. Клональна експансія В-лімфоцитів як в інфільтратах печінки, так і в лімфатичних вузлах і кістковому мозку вважається початком розвитку В-клітинної НХЛ, яку асоціюють з інфікуванням HCV [35].

У сучасній літературі продемонстровані певні відмінності HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ від НХЛ без інфікування HCV. Так, більшість HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ є екстранодальними, характерна значна частота маніфестації захворювання з ураженням селезінки, печінки, лімфатичних вузлів нижче діафрагми. Первинне ураження селезінки виявляється в дебюті захворювання у 65 %, печінки – у 45 %, кільця Пирогова – у 20 % пацієнтів. На відміну від HCV-асоційованої В-клітинної НХЛ, у групі хворих з НХЛ без інфікування HCV частота цих уражень не перевищує 19 %. Незалежно від гістологічного варіанту лімфоми, морфологічна характеристика всіх HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ характеризується наявністю лімфоїдних пухлинних клітин моноцитоподібної форми з вираженою базофільністю цитоплазми, розщепленими ядрами з наявністю в них 1-2 нуклеол [35, 36]. Підтвердженням ролі HCV в розвитку НХЛ є ефективність противірусного лікування: повна ремісія лімфоми реєструвалася лише у HCV-інфікованих пацієнтів після курсу інтерферонотерапії, тоді як у хворих на НХЛ без інфікування HCV ефекту від такого лікування не було [37].

Імунна тромбоцитопенія при хронічній HCV-інфекції має складні (імунні та неімунні) механізми розвитку. За відсутності гіперспленізму та зниження продукції тромбопоєтину головним механізмом розвитку HCV-асоційованої тромбоцитопенії є автоімунний, що пов'язаний з продукцією анти-тромбоцитарних автоантитіл [38]. Важливим є також безпосередній інгібуючий ефект HCV, що ре-

плікується в клітинах-попередниках гемопоєзу [38, 39]. Можливим є досягнення позитивного ефекту інтерферонотерапії HCV-асоційованої тромбоцитопенії, зокрема у випадках тромбоцитопенії, що резистентна до кортикостероїдів [38, 39].

Порушення функції щитоподібної залози частіше у хворих на ХГС виявляється лабораторно й характеризується як гіпотиреоїдизм, при цьому аутоантитіла виявляються у 5-12 % пацієнтів [3]. Латентні форми аутоімунного тиреоїдиту найчастіше маніфестують під впливом інтерферонотерапії, за даними різних досліджень, від 2,5 до 42 % випадків [3, 40]. Такі аутоімунні тиреоїдити отримали також назву цитокініндукованих тиреопатій [41].

Цукровий діабет 2-го типу виявляється у хворих на ХГС в 2-3 рази частіше, ніж при захворюваннях печінки іншої етіології. У хворих на ХГС із фіброзом печінки F 3-4 цукровий діабет 2-го типу підвищує ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [42]. Інтерферонотерапія супроводжується покращенням толерантності до глюкози, що пов'язано зі збільшенням кліренсу інсуліну печінкою, зниженням рівня вільних жирних кислот [43].

Серед хворих на ХГС червоний плоский лишай реєструється в 2 рази частіше, ніж в загальній популяції, а виявлення HCV-RNA з епітеліальних клітин ураженої шкіри або слизової оболонки дозволяє розглядати HCV в якості одного з етіологічних чинників цього захворювання [11, 44]. На користь цього факту свідчать також повідомлення про ефективність противірусного лікування HCV-асоційованого червоного плоского лишая або, навпаки, загострення чи маніфестація його проявів у хворих на ХГС при лікуванні інтерфероном [44].

HCV-інфекція виявляється практично у половини хворих на пізню шкірну порфірію [45]. Хронічна HCV-інфекція призводить до латентних порушень порфіринового метаболізму, що створює умови для клінічної маніфестації пізньої шкірної порфірії [2, 45]. HCV-асоційовану пізню шкірну порфірію розглядають як негативний прогностичний фактор відповіді на противірусне лікування, пояснюючи цей факт наявністю синдрому переваження залізом у хворих з цим ПП проявом [4, 5, 45].

В розвитку синдрому Шегрена етіологічна роль HCV на сьогодні не викликає сумнівів на підставі високої частоти виявлення при HCV-інфекції та доведеного тропізму HCV до слинних залоз, що пов'язано з перехресною реактивністю між E1-E2

глікопротеїнами вірусу й епітеліальними клітинами слинних залоз [46, 47]. Ознаки синдрому Шегрена виявляються в 11 % HCV-інфікованих пацієнтів [1, 2]. Проте гістологічні ознаки лімфоцитарного сіалоаденіту та об'єктивні прояви ксерофтальмії за даними тесту Ширмера визначаються суттєво частіше – у 60-80 % та 15-50 % хворих на ХГС відповідно. На відміну від хвороби Шегрена, особливостями HCV-асоційованого синдрому Шегрена є менш виражена клінічна симптоматика, відсутність переважання жіночої статі, рідша асоціація з DR3 алелем HLA системи, відсутність або рідкісне виявлення anti-Ro(SS-A)/anti-La(SS-B) антитіл, висока частота змішаної КГЕ, а також часте поєднання зі шкірним васкулітом, артритом, невритами. Є також певні морфологічні особливості HCV-асоційованого ураження, а саме перикапілярна (а не перидуктальна) лімфоцитарна інфільтрація, переважання CD8⁺ Т-лімфоцитів над CD4⁺ Т-лімфоцитами, відсутність деструкції протоків залоз [46]. Прояви HCV-асоційованого синдрому Шегрена можуть як зменшуватися, так і погіршуватися ні тлі противірусного лікування [48].

Продовжується вивчення хронічної HCV-інфекції як причинного фактору розвитку псоріазу, серед хворих на ХГС частота виявлення маркерів гепатиту С сягає 10 % [49]. Існує ряд наукових досліджень щодо ролі HCV в розвитку міокардиту з подальшим формуванням дилатаційної кардіоміопатії [50]. Експериментальні дослідження демонструють можливість реплікації HCV в міокарді, а також патологічні зміни міокарду, що асоціюються з експресією core-антигену HCV [51].

В наших попередніх публікаціях нами виявлено широкий спектр ПП проявів хронічної HCV-інфекції, що в ряді випадків обумовлюють особливості перебігу захворювання та труднощі своєчасної діагностики ХГС [52, 53]. Проте в цій роботі ми наводимо результати аналізу частоти виявлення ПП проявів ХГС за даними гепатологічного центру ЗОІКЛ.

Під наглядом було 156 хворих на ХГС (чоловіків – 89, жінок – 67). Вік хворих від 28 до 62 років, в середньому склав (42,3±1,4) року. Тривалість ХГС з моменту підтвердження діагнозу склала (3,9±0,5) року. Серед обстежених хворих виявлялися такі позапечінкові прояви: змішана КГЕ (104 – 66,7 %); клінічні ознаки КГЕ-синдрому, а саме поєднання астеновегетативних проявів з артралгіями (56 – 35,9 %), судинною пурпурою з розвитком КГЕ геморагічного васкуліту (22 – 14,1 %), ураженням нирок (8 – 5,1 %). Серед ПП

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

проявів, в розвитку яких HCV розглядається як один з етіологічних чинників, були зареєстровані такі: ураження щитоподібної залози (26 – 16,7 %); цукровий діабет 2-го типу (14 – 8,9 %); червоний плоский лишай (12 – 7,7 %); сухий синдром (14 – 8,9 %); периферична полінейропатія (4 – 2,6 %); синдром Рейно (4 – 2,6 %); В-клітинна неходжкінська лімфома (2 – 1,3 %); пізня шкірна порфірія (2 – 1,3 %) тощо.

Таким чином, позапечінкові прояви HCV-інфекції в ряді випадків можуть визначати тяжкість стану пацієнтів та прогноз захворювання в цілому. Іноді саме ПП прояви HCV-інфекції стають головною причиною першого звернення хворих до лікарів різного профілю, обумовлюючи складність діагностики та подальшого лікування цих пацієнтів. Тому настороженість лікарів різного профілю стосовно HCV-інфекції та знання особливостей ПП проявів може покращити своєчасну діагностику цієї інфекції.

Література

1. Stefanova-Petrova D.V. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients / D.V. Stefanova-Petrova, A.H. Tzvetanska, E.J. Naumova // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 48. – P. 6518-6528.
2. Игнатова Т.М. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов // Рос. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 13-18.
3. 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.
4. Внепеченочные проявления хронических заболеваний печени / [Н.А. Мухин, Т.Н. Лопаткина, Т.М. Игнатова и др.] // Клин. гепатология. – 2008. – № 4. – С. 34-39.
5. Sterling R.K. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus / R.K. Sterling, S. Bralov // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2006. – Vol. 8. – P. 53-59.
6. Saadoun D. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / D. Saadoun, D.A. Laudau, L.H. Calabrese // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 1234-1242.
7. Гуляев С.В. HCV-инфекция и болезни ревматического круга / С.В. Гуляев // Гепатологический форум. – 2009. – № 2. – С. 14-20.
8. Ramos-Casals M. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases / M. Ramos-Casals, V. Loustaud-Ratti, S. De Vita // Medicine. – 2005. – Vol. 84. – P. 81-89.
9. 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.
10. Guida M. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders / M. Guida, G. Delia, S. Benvenuto // Leukemia. – 2002. – Vol. 10. – P. 2-10.
11. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова // Клин. гепатология. – 2005. – № 2. – С. 3-11.
12. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F. De Rosa // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.
13. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // Leukemia Lymphoma. – 2003. – Vol. 44. – P. 1112-1113.
14. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 78-84.
15. Stoecker Z.M. Anticardiolipin autoantibodies in serum samples and cryoglobulins of patients with chronic hepatitis C infection / Z.M. Stoecker, M. Fogel, A. Smirov // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 483-486.
16. D'Amico E. Anti-ENA antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection / E. D'Amico, C. Palazzi // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47. – P. 755-759.
17. Мальков П.Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С (обзор) / П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 11. – с.
18. Малышко Е.Ю. Криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией / Е.Ю. Малышко, Н.А. Константинова, Е.Н. Семенова // Клин. медицина. – 2001. – №1. – С. 9-14.
19. Edgar D.C. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia / D.C. Edgar, B.D. Lynn // Kidney Internat. – 2009. – Vol. 76. – P. 818-824.
20. Binding of hepatitis C virus to CD81 / [P. Pileri, Y. Uematsu, S. Campagnoli et al.] // Science. – 1998. – Vol. 282. – P. 938-941.
21. Милованова С.Ю. Особенности течения хронического гепатита С с криоглобулинемией / С.Ю. Милованова, Т.М. Игнатова, Т.П. Некрасова // РЖГК. – 2005. – № 5. – С. 47-52.
22. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical and serological features and survival in 231 patients / C. Ferri, M. Sebastiani, D. Giuggioli // Semin. Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 33. – P. 355-374.
23. Русских А.В. Клиническое значение сосудистой пурпуры при заболеваниях печени / А.В. Русских, А.Г. Кривошеев, Л.В. Козловская // Клин. гепатология. – 2005. – № 2. – С. 16-19.
24. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция. – К.: ВСИ «Медицина», 2010. – 272 с.
25. Урясьева О.О. Ризик розвитку реальної дисфункції у хворих із прогресуючою змішаною криоглобулінемією / О.О. Урясьева // Укр. ревматол. журнал. – 2009. – № 2 (36). – С. 22-24.
26. Roccatello D. Multi study on hepatitis C virus related cryoglobulinemia glomerulonephritis / D. Roccatello, A. Fornasieri, O. Giachino // Am. J. Kidney Dis. – 2007. – Vol. 49, N 1. – P. 9-75.
27. Добронравов В.А. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С / В.А. Добронравов, Н.В. Дунаева // Нефрология. – 2008. – № 4. – С. 9-19.
28. Wong W. Hepatitis C and renal insufficiency / W. Wong, M. Denton, H.G. Rennke // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44. – P. 924-929.
29. Смирнов А.В. Случай криоглобулинемического гломерулонефрита при гепатите С / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, В.Г. Сиповский // Нефрология. – 2007. – № 4. – С. 99-103.

30. Palazzi C.H. Hepatitis C virus-related arthritis / C. Palazzi, S.D. Angelo, I. Olivieri // *Autoimmun. Rev.* – 2008. – Vol. 8, N 1. – P. 48-51.
31. Olivieri I. Hepatitis C virus and arthritis / I. Olivieri, C. Palazzi, A. Padula // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2003. – Vol. 29. – P. 111-122.
32. Koskinas J. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinaemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon- α 2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study / J. Koskinas, C. Kildireas, N. Karandreas // *Liver Int.* – 2007. – Vol. 27, N 3. – P. 414-420.
33. Prevalence of hepatitis C infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis / J.P. Gisbert, L. Garcia-Buey, J.M. Pajares, R. Moreno-Otero // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125. – P. 1723-1232.
34. Quinn E.R. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin's lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis / E.R. Quinn, C.H. Chan, K.G. Hadlock // *Blood.* – 2001. – Vol. 98, N 13. – P. 3745-3749.
35. Kitabayashi K. Primary hepatic non-Hodgkin's lymphoma in a patient with chronic hepatitis C: report of a case / K. Kitabayashi, T. Hasegawa, K. Ueno // *Japan Surg. Today.* – 2004. – Vol. 34, N 4. – P. 366-369.
36. Шерстнев В.М. Клинические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С: Автореф. дис. ... канд. мед. н. / В.М. Шерстнев. – Москва, 2009. – 22 с.
37. Kelaidi C. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas / C. Kelaidi, F. Rollot, S. Park // *Leukemia.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1711-1716.
38. Jerardi E. Mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune HCV-associated haematological disorders showing steroid resistance or dependence / E. Jerardi, M. Rendina, R. Francavilla // *J. Viral. Hepat.* – 2003. – Vol. 10. – P. 390-393.
39. Panzer S. Is there an increased frequency of autoimmune thrombocytopenia in hepatitis C infection? A review / S. Panzer, E. Seel // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2003. – Vol. 153. – P. 417-420.
40. Antonelli A. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinemia / A. Antonelli, C. Ferri, P. Fallahi // *QJM.* – 2004. – Vol. 97. – P. 499-506.
41. Боброва І.А. Динаміка змін щитоподібної залози при лікуванні хронічного гепатиту С / І.А. Боброва // *Сучасна гастроентерологія.* – 2010. – № 2. – С. 61-64.
42. Veldt B.J. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus / B.J. Veldt, W. Chen, E.J. Heathcote // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1856-1862.
43. Konarad T. Interferon-alpha improves glucose tolerance in diabetic and non diabetic patients with HCV-induced liver disease / T. Konarad, P. Vieni, S. Zeuzem // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1999. – Vol. 107. – P. 343-349.
44. Nagao Y. Hepatitis C and lichenplanus / Y. Nagao, M. Sato // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1101-1113.
45. Gisbert J.P. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis / J.P. Gisbert, L. Garcia-Buey, J.M. Pajares // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39. – P. 620-627.
46. Arrieta J.J. In situ detection of hepatitis C virus RNA in salivary glands / J.J. Arrieta, E. Rodriguez-Inigo, N. Ortiz-Movilla // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 158. – P. 259-264.
47. Ramos-Casals M. Sjogren syndrome with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases / M. Ramos-Casals, V. Loustaud-Ratti, S. De Vita // *Medicine.* – 2005. – Vol. 84. – P. 81-89.
48. Doffoel-Hantz V. Evolution of Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus when chronic hepatitis C is treated by interferon or the association of interferon and ribavirin / V. Doffoel-Hantz, V. Loustaud-Ratti, N. Ramos-Casals // *Rev. Med. Intern.* – 2005. – Vol. 26. – P. 88-94.
49. Верхогляд І.В. Особливості течення псоріаза в соєтанні с хронічним вірусним гепатитом С / І.В. Верхогляд // *Вестник последипломного медицинского образования.* – 2005. – № 3-4. – С. 30-31.
50. Matsumori A. Hepatitis C virus induced cardiomyopathy / A. Matsumori // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96. – P. 144-147.
51. Omura T. Core protein of hepatitis C virus induced cardiomyopathy / T. Omura, M. Yoshiyama, T. Hayashi // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 91. – P. 148-150.
52. Рябоконь Ю.Ю. Особливості ураження нирок у хворих на хронічний гепатит С (сучасні уявлення про механізми розвитку, клінічні спостереження) / Ю.Ю. Рябоконь, В.О. Туманський, Т.Г. Светличенко // *Інфекційні хвороби.* – 2011. – № 2 (64). – С. 25-29.
53. Рябоконь Ю.Ю. HCV-асоційована В-клітинна неходжкінська лімфома / Ю.Ю. Рябоконь, Б.Б. Самура, Ю.О. Шатовський // *Інфекційні хвороби.* – 2011. – № 1 (63). – С. 81-84.

MODERN REPRESENTATIONS ABOUT EXTRAHEPATIC IMPLICATIONS IN CHRONIC HCV-INFECTION

Yu.Yu. Ryabokon

SUMMARY: In work modern representations about extrahepatic implications in chronic HCV-infection are analysed, frequency of registration and a variety of systemic lesions in chronic hepatitis C. It is shown that in some cases it is the extrahepatic manifestations of HCV-infection is the main reason for the treatment of patients to doctors in different profile, which leads to difficulties in diagnosis and treatment.

Key words: chronic HCV-infection C, extrahepatic implications.

Отримано 29.12.2011 р.

Ж.О. Ребенок

КЛІНІЧНІ МАСКИ СКАЗУ

Мінськ, Білорусь

Наведено сучасні відомості про етіологію, патогенез, клінічну симптоматику і діагностику сказу. Описано випадки захворювання людей і тварин, а також спосіб лікування таких хворих, який, щоправда, дозволив врятувати життя лише одиничним хворим.

Ключові слова: сказ, випадки хвороби, діагностика, лікування.

Один з персонажів «Іліади» називає Гектора, сина царя Пріама, «скаженим собакою». Можливо, це найбільш стародавня згадка про сказ. Гомер написав «Іліаду» в XI столітті до нашої ери. Ясно, що сказ як захворювання був відомий ще раніше.

Сказ є заразливою, отже, інфекційною хворобою. Всі інфекційні хвороби достатньо небезпечні, але сказ є фатальною інфекцією, оскільки це єдина інфекційна хвороба, що неминуче призводить до смерті хворого.

Оскільки всі випадки сказу летальні, виникає логічне запитання: сказ є форма хвороби чи форма смерті? Відповідь: сказ є захворюванням, не сумісним з життям. Обов'язковий летальний вислід є клінічною особливістю інфекційної хвороби, що іменується сказом.

У крові заражених і хворих на сказ виявляються антигени вірусу сказу, отже, сказ є вірусною інфекцією. Людину, заражену вірусом сказу, від смерті може врятувати тільки вакцинація, зроблена не пізніше 14 діб після моменту зараження. Сказ поширений на всіх материках і в більшості країн. Уберегтися від сказу складно.

У старовину сказ пов'язували з «черв'ячком», який знаходиться під язиком. Дійсно, у хворих на сказ неважко знайти під язиком запальну інфільтрацію у вигляді дрібних пухирців «*lissa*», звідки і походить одна з назв хвороби, і через що хворим на сказ робилися надрізи і припікання під язиком, що тільки збільшувало їх страждання.

Збудником сказу є вірус з родини рабдовірусів, що містить РНК, належить до роду *Lissavirus*. Вірус сказу представлений двома варіантами – «диким», або «вуличним», і «фіксованим». Останній одер-

жаний Л. Пастером у процесі адаптації вірусу до організму кроля. Найменування «фіксований» запропоновано Л. Пастером, який прагнув отримати максимально ослаблений варіант вірусу шляхом спеціального його висушування для виробництва вакцини. Такий вірус зберігав свої початкові властивості, через що і був названий Л. Пастером «фіксованим» (*virus fixe*). Вірус сказу високо стійкий до температури нижче за нуль градусів і тривало зберігається у висушеному стані матеріалу, з якого він витягується.

Встановити точну кількість випадків сказу у всьому світі неможливо, проте є дані, що від сказу щорічно вмирає близько 30-35 тис. людей. Майже всі захворювання сказом припадають на тропічні країни, передусім ті, що розвиваються, а також Індію і Китай [1]. Збудник сказу патогенний для всіх видів теплокровних без винятку. Проте яка кількість диких і домашніх тварин гине від сказу, невідомо.

Сказ у собак проявляється зміною поведінки хворих тварин, які зазвичай втрачають приязнь до людей, забиваються в темний кут, відмовляються від їжі. Через 1-3 доби настає стан збудження, тварина стає неспокійною, ймовірно у неї з'являються страхітливі галюцинації, через які вона кусає і заковтує неістівні предмети. Голос собаки стає хрипким, голова і хвіст звисають і виникає рясна слинотеча. Кусаючи неістівні предмети, собака закривавлює свій рот, а її слина при цьому заражає всіх теплокровних тварин, оскільки від природи всі теплокровні високо сприйнятливі до сказу. Дуже часто собака далеко втікає з дому. У цей час тварина може раптово загинути або ж після 1-3 діб буйства настає паралітичний період з паралічем задніх ніг. Але можлива і неагресивна поведінка хворого собаки. Водобоязнь у собаки не проявляється, проте ковтання у неї порушене через параліч м'язів, що беруть участь в ковтанні.

Прояв сказу як хвороби визначається його природними властивостями, які істотно відрізняються від властивостей і особливостей всіх інших

захворювань. Після зараження вірус сказу інтенсивно розмножується в місці свого первинного проникнення, а потім активно розповсюджується, але не через кров, а периневрально, фіксуючись у закінченнях чутливих периферичних нервів, що підтверджено експериментально.

Якщо вірус вводили в нервовий стовбур (сідничний нерв), а потім останній перерізували вище від місця введення, то захворювання не наставало.

Розповсюджуючись доцентрово, вірус досягає рухових нейронів, після чого доцентровий рух вірусу змінюється відцентровим. Швидкість периневрального просування вірусу складає близько 3 мм/год. Оскільки розвиток хвороби безпосередньо пов'язаний з периневральним просуванням і розповсюдженням вірусу, то час ураження центральної нервової системи, а, отже, і час розвитку хвороби, зберігає залежність від місця потрапляння збудника.

Так, при проникненні вірусу в голову (і обличчя) його просування в центральну нервову систему, а, отже, і розвиток хвороби відбудеться через 2-3 тижні (14-25 діб) від моменту зараження.

Природно, що при зараженні через нижні кінцівки (босі ноги) просування вірусу і розвиток хвороби відбудеться значно пізніше – від декількох місяців до півтора року після зараження. При зараженні через верхні кінцівки захворювання розвинеться у середні терміни.

Відцентрово по нервових стовбурах вірус досягає слинних залоз, потрапляє в слинні залози й інтенсивно в них розмножується, після чого настає рясна слинотеча і постійне виділення вірусу із слиною хворих. Ясно, що подальша передача і епідемічне розповсюдження сказу здійснюється через слину хворих на сказ. Проте передача збудника можлива тільки при насильному парентеральному введенні контамінованої слини. Отже, зараження сказом і його епідемічне розповсюдження перебувають у прямій залежності від способу проникнення слини заражених і хворих на сказ в організм тих теплокровних, які можуть захворіти на сказ.

Парентеральний спосіб передачі хвороби вимагає насильного подолання шкіри і слизових оболонок можливих реципієнтів сказу.

Інфіковані вірусом сказу, як відомо, можуть стати заразними за 10 діб до появи у них перших ознак хвороби.

Шляхом і способом передачі вірусу сказу виявилися, як вже зрозуміло, укуси тварин, на зубах і

в слині яких знаходиться вірус сказу [2]. Подряпини з облизуванням лап і нанесенням на них інфікованої слини, як це буває при зараженні кішок, може розцінюватися як варіант укусу.

Так сформувався загін хижих серед диких (вовки, лисиці, шакали, кажани) і домашніх (собаки, кішки) тварин, які зараз є основним резервуаром і джерелом сказу в природі. Л.В. Громашевський на підставі спеціального розрахунку встановив, що у 88 % випадків причиною робочної інфекції були укуси собаки, у 8 % – укуси кішки, у 2 % – укуси вовка, в 2 % – укуси інших тварин. У 80 % випадків джерелом сказу виявляються бродячі собаки. Хворі на сказ коні, рогата худоба, свині і, можливо, щури також можуть виявитися джерелом збудника, але їх роль у передачі сказу мало значуща. Останнім часом зросла роль кровосисних кажанів у передачі сказу.

Людина, хвора на сказ, також може передати хворобу через слину, проте хворі неагресивні, швидше пасивні і шукають самоти. Хворих охоплює туга, депресія, виникають порушення поведінки зі схильністю до самоти. Проте у момент нападів загального збудження у хворих на сказ можливі й епізоди агресії, що може потребувати використання гамівної сорочки [3].

Г.А. Івашенцов описує випадок, коли хворий самотійно прийшов в лікарню, помітивши, що йому стало неприємно дивитися на Неву. Через 2-3 год хворий вже не міг пити, а ще через 2-3 год він вже не міг бачити яку б то не було рідину або чути її плескіт, а незабаром при одній згадці про воду його зводили судоми [4].

Статистика недавніх років показує, що сказ був поширений значніше. Так, у Росії в 1914 р. зареєстровано 533 випадки, в 1915 р. – 1 837, в 1921 р. – 1 470, в 1922 р. – 1 122, в 1923 р. – 1 132 випадки [3], в Білорусі за останні 50 років описано 26 випадків сказу [4].

У нервовій системі вірус сказу локалізується (фіксується) переважно в нейронах довгастого мозку, амонічному розі, основі мозку. В спинному мозку передусім уражаються задні (чутливі) роги. В нейронах відбуваються деструктивні процеси у вигляді вакуолізації цитоплазми, деструкції ядер, демієлінізації і розпаду осьових циліндрів чутливих нервів. Такого роду зміни спостерігаються у всіх відділах центральної нервової системи, але максимальні зміни стосуються довгастого мозку.

Руйнування нейронів супроводжується набряклістю, запальними процесами і утворенням ацидофільних включень, відомих як тільця Бабе-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ша-Негрі, які патогномонічні для сказу. Максимальна кількість тілець Бабеша-Негрі виявляється в амонічному розі – вип'ячуванні на медіальній стінці бічного шлуночка. Для морфологічної діагностики сказу визначальне значення має посмертне виявлення в ділянці амонічного рогу вказаних тілець Бабеша-Негрі.

Темп просування вірусу сказу від місця його проникнення (укусу) до клітин центральної нервової системи визначає термін початку хвороби. Чим коротший «шлях» вірусу від місця його первинної локалізації, тобто місця укусу, до клітин нервової системи, тим швидше відбувається розвиток хвороби. Так, при інтенсивних укусах в голову вірус може досягти центральної нервової системи за 2-3 тижні і захворювання виникне саме в ці терміни.

Слід підкреслити, що у хворих на сказ не виявляється масивних незворотних змін головного мозку, як при вірусному енцефаліті іншої (наприклад, герпетичної) етіології. І не уражається кора головного мозку, у зв'язку з чим у хворих на сказ не буває повної втрати свідомості. Спостерігаються тільки короточасні порушення свідомості у зв'язку з різким підвищенням загальної збудливості і розвитком галюцинозу. Тому, хоча при сказі смерть настає від зупинки дихання, але сама зупинка дихання при сказі виникає не через деструкцію клітинних утворень дихального центру, а через параліч дихальних м'язів глотки і гортані. Клінічні прояви сказу залежать від часу (терміну) захворювання. Найбільш ранніми можуть виявитися місцеві прояви хвороби у вигляді парестезії або несильного болю у місці укусу. Їх характеризує велика мінливість і непостійність.

Більш постійною з ранніх проявів сказу є зміна поведінки хворих зі схильністю до смутку, меланхолії. Але можливі й зміни протилежного характеру. Люди-екстраверти можуть стати замкнутими, тоді як жорсткі люди несподівано ставали привітнішими. У цей час можлива зміна температури тіла, поява болю голови, зникнення апетиту, безсоння, тривожність на фоні легкого сенсорного і психічного збудження. Період наростання симптомів відрізняється нестабільністю, продовжується від декількох годин до 2-3 діб, після чого різко або сповільнено настає наступна стадія – стадія розпалу хвороби.

Інкубаційний період, як було згадано, може варіювати. В цілому більш коротка інкубація спостерігається у дітей, через те що нервові волокна у них коротші, а кількість прониклого вірусу може бути пропорційно більшою.

Стадія розпалу хвороби при сказі виявляється розвитком усіх найхарактерніших ознак захворювання, особливо ознак гідро-, аерофобії, а також надзбудливості і нападів буйства. Хворий починає переживати найсильнішу огиду і страх, якщо до його губ наближається склянка з водою. Якщо хворий тримав склянку, він її відкидає і трохи заспокоюється. Близьк поверхні води, що коливається, викликає у хворого болючий гідрофобний спазм м'язів гортані і глотки, з відчуттям ядухи, зупинкою серця і настанням негайної смерті. Хворий різко відхиляє голову, робить дуже глибокий переривистий голосний вдих. На обличчі вираз крайнього страху. Хворі на сказ не переносять відкритих дзеркал, тому що близьк дзеркала у них асоціюється з близьком води.

Нова спроба дати хворому пити спричиняє у нього гідрофобний спазм ще більшої сили. Хворим опановує крайній неспокій. Він набуває загрозливого вигляду, весь тремтить, хоча все усвідомлює. Будь-яке наближення води або іншої рідини може викликати у хворого напад паніки, тотального збудження і прагнення вступити в боротьбу не на життя, а на смерть. У такому стані хворі можуть виявитися настільки небезпечними, що буде потрібна гамівна сорочка [3]. Окремі хворі намагаються примусити себе проковтнути рідину, щоб таким шляхом відкинути підозру про можливість у них сказу. Хворий старанно розраховує на якій відстані знаходиться від його рота склянка з водою, а потім з максимальною швидкістю робить ковток води, яку він проковтує з дуже великим утрудненням, після чого з неприємними відчуттями і страхом відкидає склянку від рота. Найближчим часом не тільки вигляд, але і шум води, що витікає з крана, і навіть слово «вода» або дії, що нагадують про воду, можуть викликати у хворого гідрофобний напад.

Хворий на сказ перебуває в стані особливого патологічного хвилювання, боязні і страху перед такою, здавалося б, простою дією, як ковток води.

Проковтування їжі у хворого на сказ зумовлює стан, схожий з тим, який спостерігається при проковтуванні рідини, через що хворі утримуються від їди і можуть достатньо скоро виявитися в стані виснаження.

Аерофобія не менш характерна ознака сказу, що проявляється болючим горлово-глотковим спазмом. Хворий не в змозі витерпіти рух повітря перед його обличчям. Він не виносить, щоб перед ним провітрили ковдру, простирadlo, або просто обвіювали його обличчя. Навіть рух повітря від

різкого відчинення дверей або вікна, чи спроба хворого перейти в іншу кімнату можуть спричинити у нього аерофобний криз. У такого роду ситуаціях у хворого виникає той же патологічний страх і той же патологічний неспокій, що і при гідрофобному спазмі. аерофобія і гідрофобія незмінно визначаються разом, оскільки є проявом однієї хвороби.

Для описуваного періоду хвороби характерною є наявність постійного фону патологічно підвищеної збудливості і стан постійної тривоги. У пацієнта всі відчуття загострені до межі, слух стає дуже тонким, зір дуже гострим.

Хворий зауважує будь-який рух, він постійно зайнятий болісними думками, уловлює не тільки дію, але і наміри службового персоналу. Говорить він багато, іноді без перестанку. У нього чітка нестійкість положення тіла і положення голови. Його психіка мінлива, проте переважно відрізняється ясністю.

Спонтанно, або у зв'язку з виникненням аерофобного чи гідрофобного кризу основний фон збудливості може різко зростати і у хворого може наступити *пароксизмальний напад буйства*, напад власне сказу, що дав найменування самому захворюванню.

Хворий на короткий період повністю втрачає контроль над своїми діями, впадає в стан буйного божевілля і не усвідомлює того, що робить. Він голосно кричить, не виконує ні прохань, ані наказів, підкорюється переслідуючим його галюцинаціям, розбиває шибки, ударяє того, хто намагається його утримати. Щоб не викликати паніку серед оточуючих, буде потрібна іммобілізація. Виниклі в цей час через крайній неспокій аерофобні горлово-глоткові спазми досягають граничної виразності. Стан буйства посилюється максимально. Горлово-глоткові спазми охоплюють всю грудну мускулатуру, супроводжуючись задишкою і генералізованими тоніко-клонічними судомами. У стані маніакального збудження хворі на сказ надзвичайно небезпечні.

Як виняток описані епізоди зараження людини від хворого на сказ. Так, описаний випадок укусу хворим дружини з її подальшим зараженням сказом [5].

Напад буйства поступово або раптово слабшає і змінюється станом відносного заспокоєння. Хворий знову розумно відповідає на питання, орієнтується в тому, що відбувається. Проте основний фон патологічно підвищеної збудливості зберігається, через що може настати новий ще більш інтенсивний пароксизмальний напад буйства [5].

У цьому періоді хвороби у більшості пацієнтів спостерігається інтенсивна сіалорея, хворі прагнуть спльовувати слину, оскільки не в змозі її проковтнути, витирають слину одягом або рушниками. Неприборкана сіалорея може провокувати блювоту, іноді блювотиння стає кров'янистим. Хворий, знесилений від усіх фізичних і психічних зусиль, ледве утримує очі розплющеними, проте здригається при зовнішніх подразненнях. У цей час може настати смерть або хворий впадає в торпідний стан, який є останньою паралітичною стадією хвороби.

Загальна збудливість знижується, розвиваються *паралічі* очей, язика, геміплегія й інші рухові розлади. Перші паралічі частіше виявляються в укушеній кінцівці, можливі також параплегії, параліч сечового міхура, а далі паралічі і плегії переміщуються вгору, захоплюючи все тіло на кшталт паралічу Ландрі. Паралічі мляві, оскільки розвиваються унаслідок переродження периферичних рухових нейронів.

Слід підкреслити, що навіть у цій стадії хвороби, незважаючи на те, що хворий може перебувати в коматозно-несвідомому стані, спрямований йому в обличчя струмінь повітря може викликати розвиток аерофобного спазму. Хворий робить глибокий вдих, стає неспокійним, а іноді у нього відмічається легкий напад буйства, після чого він знову впадає у стан ще глибшого ступора. Паралітичний період іноді триває всього декілька годин або ж повністю відсутній.

Смерть хворих на сказ відрізняється раптовістю. Н.К. Розенберг [6] описує смерть хлопчика 11 років, який з цікавістю розпитував його як лікаря про те, чи швидко настане одужання. При спробі задати наступне запитання, вимовивши перше слово, хлопчик раптово помер без стогону й агонії. Така моментальна смерть, хоча й характерна для хворих на сказ, проте не знаходить достовірного пояснення, оскільки патогенетичні зміни при сказі не мають не сумісних з життям патологічних розладів.

Хоча гідро- й аерофобія є найяскравішими і найвражаючими проявами сказу, вони не знаходять раціонального патогенетичного пояснення з позицій патологічних змін, що відбуваються в центральній нервовій системі хворих, оскільки є переважно психосоматичними розладами. Якщо хворий на сказ у змозі зробити ковток води, коли він хоче переконати себе і оточуючих в тому, що у нього немає сказу, отже, клінічна симптоматика сказу є наслідком не стільки ураження його нервової

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

системи, скільки розладу його психіки. Сказ вірогідно є єдиною психопатогенною інфекцією. Будуть потрібні спеціальні психіатричні дослідження, щоб уточнити ступінь залежності психогенних порушень у хворих на сказ від патологічних процесів, що відбуваються в їх центральній нервовій системі.

Можливості діагностики сказу

Симптоматика сказу настільки своєрідна, що є патогномонічною, тому сказ міг би легко розпізнаватися на клінічній основі. Тим більше, що лабораторне підтвердження сказу до останнього часу було можливе тільки при дослідженні ділянки мозку, який отримували посмертно при спеціальній пункції через очну ямку. Проте нині клінічна діагностика сказу, як і всіх інших інфекційних захворювань, виключається, тому що діє абсолютне правило:

1) жоден діагноз інфекційного захворювання не може вважатися достовірним, якщо він не доведений на підставі обов'язкового серологічного дослідження, яке повинно представити наявність специфічних змін в імунній структурі відповідного організму [7].

2) запропонований новий сучасний метод життєвої діагностики сказу співробітниками Пастерівського інституту в Парижі [8].

Основа методу – дослідження шкірних біопатів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на виявлення L-полімерази вірусу.

У крові хворих на сказ виявляється нейтрофільний лейкоцитоз, анеозинофілія. В сечі може виявитися білок, цукор, ацетон. У лікворі в 50 % випадків підвищена кількість білка, число формених елементів крові близько 10-100 в кубічному міліметрі [5].

Хоча сказ як захворювання не сумісний з життям, є повідомлення про одужання (вилікування) людей від сказу. Лікування здійснювалося за складною методикою, запропонованою в США як «протокол Мілуокі», відповідно до якого хворі з ознаками сказу вводилися в штучну кому, а потім їм призначалися препарати, стимулюючи імунну активність. Передбачалося, що, оскільки вірус сказу не призводить до незворотних уражень центральної нервової системи у хворих, а спричинює лише тимчасові розлади функцій органа, то якщо тимчасово відключити велику частину мозку, то організм поступово зможе виробити достатню кількість антитіл, щоб перемогти вірус.

Принаймні 8 осіб вилікувалися у такий спосіб від сказу. Отже, вираз «сказ є смерть» вже не здається абсолютною істиною, хоча специфічних

засобів лікування сказу немає і навряд чи вони будуть запропоновані. Починаючи з 2005 р., відповідно до протоколу Мілуокі одержали лікування 17 хворих на сказ. Одужавшими можуть вважатися 8 осіб, з яких у 5 не було лабораторного підтвердження [8].

Оскільки одужання від сказу навіть при лікуванні за протоколом Мілуокі не може вважатися достатньо достовірним, а віддалені наслідки у випадках лікування (одужання) від сказу ще не уточнені, є і такі рекомендації: помістити хворого в темну і безшумну кімнату і час від часу давати наркотики. Через декілька днів хворий помре.

ВИПАДКИ ЗАХВОРЮВАННЯ НА СКАЗ

Випадок № 1

Напад вовка. Скальповані рани на голові та рани на руках, тому що потерпілий закривався руками. Вовк, так само несподівано як напав, так несподівано і залишив потерпілого. Після хірургічної обробки і накладення швів рани стали гоїтися, але через 30 днів настав смертельний вислід від сказу.

Випадок №2

Напад кішки. Хворий прогулював собачку, на яку несподівано напала кішка і вчепилася в неї. Хворий схопив кішку «за комір» і відірвав від собаки, але кішка схопила його за руку зубами і кігтями. Він із силою струсив кішку на асфальт. Удар виявився для тварини смертельним, але у потерпілого залишилися укуси і подряпини на руці. Хоча собаки й кішки настільки між собою ворожі, що це явище увійшло до приказки, кішка перша ніколи не нападає на собаку. Кішка може загрожувати собаці, але завжди тікає, коли собака наближається. Хворий не надав значення незвичайній поведінці кішки і нікуди не звернувся. За медичною допомогою він звернувся тільки при появі ознак захворювання на сказ.

Хворий офіцер, тому він опинився у військовому госпіталі. Лікарі, які його спостерігали, ніколи не бачили хворих на сказ, тому вони запросили мене, щоб уточнити, чи дійсно до них потрапив хворий на сказ. Випадок щодо сказу сумнівів не викликав. Хворий був пригнічений, скаржився на біль голови і страх перед рідиною в склянці й навіть перед слабким подихом в обличчя, оскільки після цього у нього з'являлися болючі судоми в горлі – тобто це були ознаки гідро- та аерофобії.

Летальний вислід настав через три доби.

Випадок № 3

Укус собаки в руку, якому постраждала не надала значення.

Група молодих жінок проходили невелику відстань пішки, тому що їм швидше цю відстань пройти, ніж чекати автобус.

Але одна з жінок під час ходьби несподівано стала повертатися спиною до напрямку руху, заявляючи, що коли їй віє в обличчя, то у неї виникають болючі судоми в горлі.

І ще у неї став боліти рубчик на долоні на місці не сильного укусу собаки біля півроку тому, якому хвора у той час не надала значення.

По суті, у жінки вже виникла аерофобія, через що вона не могла рухатися як усі, тобто лицем до напрямку руху; симптоматика сказу дуже характерна, у неї навіть з'явилася незначна болючість у місці укусу собаки на долоні.

Через три доби настав летальний вислід.

Випадок № 4

Укус лисеням у живіт. Хлопчики зловили в житі лисеня на околиці м. Мінська. Один з них посадив лисеня за пазуху. Їм було забавно як він там борсається. Раптом лисеня вкусило хлопчика за живіт, у відповідь на що хлопчик висмикнув сорочку зі штанів. Лисеня вискочило і втекло.

Діти ні до кого з цієї нагоди не звернулися. Вони не могли знати, що здорове лисеня зловити руками неможливо. Лисиці дуже обережні тварини. Хлопчик опинився в лікарні вже із симптомами сказу і помер через тиждень.

Випадок № 5

Захворювання сказом з неуточненим зараженням. Жінка середніх років раптом почала поводитися неадекватно: стала збудженою, почала «залитися» слиною, закидатися на спину, постійно говорила про те, що її заливає слина і що від цього нікуди діватися. Жодних інших слів хвора вимовити не могла. Слина виділялася в такій великій кількості, що всі рушники були наскрізь мокрими, слиною були намочені подушка і постільна білизна. По-суті це була симптоматика сказу, який перебігав атипово. Смерть настала через дві доби.

Випадок № 6

Сказ великого собаки. Гончий собака, якого не тримали на повідку, раптом прийшов додому, за словами його господаря, «з винуватим виглядом». Голова і хвіст опущені, рясна слинотеча з морди й ані найменшої агресивності.

Господар узяв собаку на повідок і відвів у ветеринарну лікарню, на відстані близько двох кілометрів. Там собаку помістили в спеціальну клітку, у якій він здох через дві доби. Мозок собаки досліджений. Випадок сказу підтверджений. Господарем собаки був мій родич.

Представлено 5 випадків сказу у людини в м. Мінську приблизно за 50 років.

Хоча 5 випадків за такий термін у великому місті – це небагато, але, відповідно до умов зараження, сказ виявляється тільки спорадично. Оскільки сказ у Білорусі є інфекцією, що трапляється нечасто, то клінічні і патогенетичні особливості кожного випадку мають пізнавальний і науковий інтерес.

Клінічні особливості

На представлених випадках неважко бачити індивідуальну своєрідність кожного хворого в межах загальновідомих клінічних проявів з аеро- і гідрофобією, тому вивчення цих особливостей неодмінно збагатить практику.

Патогенетичні особливості

Оскільки людина, яка заразилася сказом, щоб не захворіти, повинна вакцинуватися, необхідно чітко відрізнити – хто з укушених підлягає вакцинації, а кому вона не потрібна, оскільки загроза зараження не обов'язково призводить до зараження. Вакцинація проти сказу не є простим і нешкідливим заходом, тому що доводиться вводити парентерально шість вакцинних доз «фіксованого» вірусу. Сьогодні такого роду розмежування достатньо доступні. Але доцільно, щоб ці відомості були по можливості ширше розповсюджені серед лікарів.

Необхідно також підкреслити, що в даний час вже відкрито нове прижиттєве лабораторне розпізнавання сказу шляхом біопсії ділянки шкіри у потерпілого.

Література

1. Баран В.М. Клинические проявления бешенства у людей / В.М. Баран // Постэкспозиционная профилактика бешенства в Республике Беларусь. – Минск: Хата, 1998. – С. 212-216.
2. Замфиреску И. Бешенство / И. Замфиреску // Инфекционные болезни. – Бухарест: Изд-во Мередиане, 1964. – С. 714-741.
3. Войкулеску М. Инфекционные болезни, Критерии и Номенклатуры / М. Войкулеску. – Бухарест: Изд-во Мередиане, 1963. – Т. 1. – С. 46-47.
4. Ивашенцов Г.А. Курс острых инфекционных болезней / Г.А. Ивашенцов. – М.: Медгиз, 1948. – С. 241-245.
5. Шевелёв А.С. Последний подвиг Луи Пастера / А.С. Шевелёв, Р.Ф. Николаева. – М.: Медицина, 1988. – 110 с.
6. Розенберг Н.К. Инфекционные болезни / Н.К. Розенберг. – Л.: Медгиз, 1941. – С. 638-646.
7. Warrelle D.A. Human rabies: a continuing challenge in the tropical world / D.A. Warrelle, M.J. Warrelle // Schweiz. Med. Wochenschr. – 1995. – V. 6, N 18. – P. 879-885.
8. A Reliable Diagnosis of Human Rabies Based on Analysis of Skin Biopsy Specimens / Dacheux L. et al. // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 47, N 11. – P. 1410-1417.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

CLINICAL MASKS OF HYDROPHOBIA

Zh.O. Rebenok

SUMMARY. Modern information is resulted about etiology, pathogenesis, clinical symptomatics and diagnostics of hydrophobia. The cases of disease of people and animals are described, and also the

method of such patients treatment, which, true, allowed to rescue life only by a single patients.

Key words: *hydrophobia, cases of illness, diagnostics, treatment.*

Отримано 30.01.2012 р.

© Колектив авторів, 2012
УДК 616.915-002.954.2

**В.С. Копча, І.С. Іщук, Є.Ю. Голик, Л.С. Надал, О.А. Герасименко, П.В. Комар,
Н.О. Сапищук**

КОРОВИЙ ЕНЦЕФАЛІТ: ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги

Проаналізовано теперішню захворюваність на кір в Україні. Описано випадок тяжкого корового енцефаліту. Дано практичні рекомендації, зокрема зміщення акценту з етіотропної на патогенетичну протинабрякову терапію.

Ключові слова: *коровий енцефаліт, захворюваність, лікування.*

Підйом захворюваності на кір в Україні, як і в світі, спостерігається кожні п'ять-шість років. За останніми даними Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я, з січня 2011 р. у 29 країнах Європейського Регіону зареєстровано понад 30 тисяч випадків кору. У масштабах Європейського Регіону реєструються випадки у всіх групах населення: від немовлят до дорослих.

За даними ретроспективного аналізу, підйоми (спалахи) захворюваності на кір в Україні відбулися в 2001 р. (16 970 випадків) та у 2006 р. (42 724 випадків), тому епідемічний підйом захворюваності, як і було прогнозовано, стався у 2011-2012 рр. [1].

За оперативними та статистичними даними Держсанепідемслужби України, з початку поточного року станом на 19 квітня 2012 р. на адміністративних територіях країни (переважно у західно-українських областях) зареєстровано 7 997 ви-

падків захворювання на кір. Показник захворюваності становив близько 9,5 на 100 тис. населення, що оцінюється як середній [2]. Однак, результати орієнтовного прогнозування захворюваності кором в Україні у 2012 р. вказують на можливий суттєвий ріст цього показника у найбільш ймовірних межах від 17,89 до 38,47 на 100 тис. населення [3].

Велика кількість захворілих, передусім серед старших вікових груп, пояснюється значним зниженням імунітету через 10-15 років (за деякими даними – вже через 2-4 роки) після імунізації. Тож у нинішній епідемії кору в Україні уможливорюються випадки серйозних, хоча й нечастих ускладнень цієї хвороби.

Відомо, що ураження нервової системи при кору (специфічний коровий енцефаліт і вторинний бактерійний менінгіт), за статистикою, розвиваються досить рідко (1:1 000), однак спеціальні методи дослідження дозволяють дійти висновку, що корове запалення мозку трапляється набагато частіше, ніж діагностується, тим більше, що спинномозкова рідина часто залишається нормальною. Ознаки енцефаліту частіше з'являються через тиждень після появи висипу, хоча можуть розвинути й пізніше (через 2-3 тиж.). Знову підвищується температура тіла, помітні прояви загальної інтоксикації, сонливість, загальмованість,

іноді втрата свідомості. На фоні грубих загально-мозкових симптомів інсультподібно розвиваються вогнищеві симптоми за рахунок ураження пірамідної, екстрапірамідної системи, мозочку, а також черепних нервів: паралічі кінцівок, гіперкінези, атаксія, ністагм, втрата зору (амавроз), ураження мімічних м'язів. У спинномозковій рідині виявляють короточасне підвищення тиску і лімфоцитарний плеоцитоз.

Причинами розвитку корового енцефаліту вважають безпосередній вплив вірусу на тканину мозку [4], а також вироблення антитіл проти клітин хворого, що мають на своїй поверхні вірусні антигени (зокрема, змінений мієлін), тобто алергічний енцефаломієліт набуває характер автоімунності, спричиненої Т-клітинами [5, 6].

При коровому енцефаліті відзначається висока летальність (до 25 %), після перенесеного захворювання нерідкі залишкові явища у вигляді рухових розладів, судомних нападів, зниження інтелекту, гіпоталамічного синдрому [6].

Наводимо одне з наших спостережень.

Хворий С.В., 20 р., мешканець Тернопільської області, медична карта стаціонарного хворого № 979, госпіталізований в інфекційне відділення Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги 16.02.2012 р. з діагнозом «Кір, типова форма, тяжкий ступінь. Гострий менінгоенцефаліт з переважним ураженням корково-підкоркових структур, помірним акінетико-ригідним синдромом і судомним синдромом. Церебральна кома II-III ступеня».

Захворів гостро 11.02, коли з'явилися ознаки інтоксикації та катару верхніх дихальних шляхів. Невдовзі посилювався нежить, інтенсивнішою стала гіперемія кон'юнктив, особливо турбував грубий «гавкаючий» кашель. 13.02, після того, як температура тіла дещо знизилась, на обличчі та шиї з'явилися численні невеликі папули, оточені неправильної форми плямами. Елементи висипу поширювалися донизу, зливалися, утворюючи складні фігури з фестончатими краями. Знову наростала гарячка до фебрильних цифр, різко посилювався біль голови. З 15.02 приєдналися багаторазове блювання, наростили явища інтоксикації, судомний синдром (зціпив зуби, посинів). На підставі типових клінічних даних (інтоксикаційний синдром; триада Стімпсона – кон'юнктивіт, нежить, кашель; етапність плямисто-папульозного висипання) фельдшер швидкої допомоги діагностував кір з вираженим інтоксикаційним синдромом і 16.02 о 1 год 20 хв доставив його в Тернопільську міську комунальну лікарню швидкої допомоги.

На час ушпиталення: генералізовані клоніко-тонічні судоми, контакту не доступний. Температура тіла 39,7 °С. Шкірні покриви блідо-рожеві, плямисто-папульозна висипка на обличчі, тулубі, кінцівках. Очні яблука повернуті вліво, зіниці розширені D=S, фото-реакція збережена. Склери ін'єковані, явища кон'юнктивіту. Дихання спонтанне, але неадекватне. ЧД 10-12 за 1 хв. Аускультативно над легеньми дихання ослаблене. Серцеві тони підсилені, ЧСС 155 за 1 хв, артеріальний тиск 130/80 мм рт.ст. Виражена ригідність м'язів потилиці. Симптом Керніга 45° з обох сторін.

Пацієнт відразу був переведений у відділення анестезіології та інтенсивної терапії, де після інтубації розпочато штучну вентиляцію легень на апараті «Фаза-5». Сатурація крові утримувалася на рівні 98 %.

Хворому призначено інтенсивну парентеральну дезінтоксикаційну, протисудомну (сибазон, оксидибутират натрію), сечогінну терапію, антибіотик (аугментин 1000/200 мг кожні 8 год внутрішньовенно), а також біовен 100 мл внутрішньовенно, лаферон 1 млн МО внутрішньом'язово. Однак, зважаючи на те, що кір є інфекційно-алергічним захворюванням, при якому імунобіологічні препарати можуть призвести до непередбачуваних наслідків, а ефективність проти-вірусних препаратів сумнівна, консильярно прийнято рішення про відміну біовену й лаферону. Натомість лікування скориговано у бік переважно патогенетичної терапії набряку головного мозку: дексаметазон до 40 мг/добу, сечогінні засоби (400 мл 15 % розчину маніту+лазикс), дезінтоксикаційні середники переважно за рахунок дрібномолекулярних декстранів (добовий об'єм 1200 мл), судинні засоби (актовегін, трентал).

Загальний аналіз крові: ер. 3,78-3,88 Т/л, Нb 130 г/л, лейкоц. 5,8 (16.02) – 3,5 Г/л (22.02), еоз. 0 %, п. 38 (16.02) – 18 % (22.02), с. 52 (16.02) – 54 % (22.02), л. 8 (16.02) – 28 % (22.02), м. 2 (16.02) – 0 % (22.02). ШОЕ 4 мм/год. 16.02 кров протягом 10 хв не згорталася. Загальний аналіз сечі (16.02): ер. 30-40 свіжі, змінені – 7-10, лейкоц. 5-7 в полі зору, білок 0,091 г/л, 23.02 – без суттєвих змін.

Біохімічний аналіз крові без суттєвих змін: білірубін 17,18 мкмоль/л, активність АлАТ 0,47, АсАТ 0,66 ммоль/(л×год), тимолова проба 2,2 од. мутності, глюкоза 2,8 ммоль/л, загальний білок 67,74 г/л, α-амілаза крові 19,2 г/(л×год), α-амілаза сечі 34,0 г/(л×год).

Коагулограма: протромбінова активність 93,3-77,7 %, тромботест V ступеня, фібриноген 4,44-5,55 г/л, фібриноген В «+».

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

16.02 проведено люмбальну пункцію. Ліквор ксантохромний, витікав під підвищеним тиском.

16.02 методом ІФА у крові виявлено IgM до вірусу кору.

17.02 повторний консилиум невропатологів, інфекціоністів, анестезіологів-реаніматологів: фотореакція зіниць пригнічена, стан за шкалою Глазго 4-5 балів, ригідність м'язів потилиці 2-3 см, симптом Керніга 45° з обох боків, рефлексії рук і ніг пригнічені, на больові подразники не реагує. При подразненні бронхів розвиваються судомні зведення рук і ніг. Пацієнт перебував у стані гібернації. Діагноз: «Коровий енцефаліт. Церебральна кома II ступеня». Лікування – у попередньому об'ємі.

Незважаючи на масивну садацію (12-16 мл сибазону на добу), хворий постійно перебував у стані психомоторного збудження.

18.02 відзначена деяка позитивна динаміка: корова висипка зблідла, однак місцями змінившись геморагічними висипаннями, симптом Керніга 30° з обох сторін, домінували згинальні судоми. Діурез становив 1100-2000 мл (через катетер).

18.02 рентгенологічно діагностовано субтотальний (переважно правобічний) пневмоторакс. Здійснювався дренаж за Бюлау. До лікування додано: офлоксацин 100 мл внутрішньовенно двічі на добу, флуконазол 100 мл внутрішньовенно 1 раз на добу. 21.02 легень майже повністю розправилася.

20.02 у пацієнта встановилося самостійне дихання, у зв'язку з чим був відключений від апарату штучного дихання. Дози дексаметазону, сечогінних засобів, парентерально введеної рідини поступово зменшували.

21.02 здійснено комп'ютерну томограму голови. Визначаються поодинокі дрібні кістозні вогнища судинного характеру в базальних ядрах зліва. Інші ділянки речовини мозку без видимих змін. Біла і сіра мозкова речовина чітко диференційовані. КТ-ознак набряку не виявлено. Базальні ядра структурні. Серединні структури не змінені, бічні шлуночки симетричні, не розширені, лікворні шляхи візуалізуються, зовнішньо не зміщені, без ознак компресії. Турецьке сідло без видимих об'ємних утворів, кістково-деструктивних змін не видно.

22.02 хворий притомний, погляд фіксований, однак рідних не впізнавав, вербальному контакту недоступний. У наступні дні почав виконувати прості інструкції, давати адекватні ствердні або заперечні відповіді. Однак у поведінці періодично виникав виражений негативізм: нецензурно лявся, всупереч рекомендаціям намагався встати, у зв'язку з чим його довелося фіксувати до ліжка.

01.03 зберігалася різка кволість, пацієнт притомний, здатний їсти і пити. Сечопуск, дефекація самостійні, контрольовані. Для продовження лікування був переведений в неврологічне відділення, де провів ще 20 ліжко-днів.

Кінцевий діагноз: «Кір, тяжкий ступінь. Типова форма. Коровий менінгоенцефаліт з переважним ураженням корково-підкоркових структур, період ранньої реконвалесценції. Стан після ліквідованого пневмотораксу».

У цілому хворий пробув у стаціонарах 35 днів і був виписаний з повним одужанням. Протягом 1 міс. диспансерного спостереження відхилень з боку нервової, дихальної та серцево-судинної систем не виявлено.

Таким чином, наведений витяг демонструє особливо тяжкий перебіг кору в дорослої людини і можливість розвитку енцефаліту не тільки у період згасання висипки, але й у перші дні хвороби. Клінічні прояви ураження центральної нервової системи можуть бути дуже незначними, обмежуються іноді лише болем голови і непереконаливими менінгеальними знаками, у тому числі «немотивованим» блюванням.

Насамкінець наведемо деякі факти.

Ключове положення – кір може перебігати у тяжкій формі і закінчуватися летально. Інфекція характеризується високою контагіозністю і тенденцією до дуже швидкого розповсюдження.

Важливі відомості

- Із 1974 р. (старт програми розширеної імунізації, розробленої ВООЗ) у всьому світі захворюваність і летальність, пов'язана з кором, знизилася зі 100 млн випадків і 5,8 млн летальних вислідів у 1980 р. до 32 млн випадків і 0,8 млн летальних вислідів у 2011 р. Незважаючи на останні досягнення в охопленні населення імунізацією, кір залишається однією з провідних причин дитячої смертності у країнах, що розвиваються. На цю інфекцію припадає біля 10 % всіх летальних вислідів серед дітей віком до 5 років з недостатнім живленням [7].

- У патогенезі кору особливо велика роль автоімунних механізмів. Так, коровий висип є інфекційно-алергічним дерматитом з вираженим ексудативним компонентом, який виникає в результаті взаємодії між сенсibilізованими лімфоцитами і вірусними антигенами в ендотелії капілярів і клітинах шкіри [6, 8]. Подібним чином дія комплексів антиген-антитіло може зумовити розвиток енцефаліту, менінгоенцефаліту, а в подальшому – дегенеративні зміни центральної нервової системи [9].

- Після перенесеного корового енцефаліту може зберігатися мала мозкова дисфункція і спостерігатися затримка розумового розвитку. Вважають, що частота розвитку корового енцефаліту складає приблизно 1 на 1 000 зареєстрованих випадків кору (0,1 %) [10]. Однак, за нашими даними, у період епідемічного підвищення рівня захворюваності, енцефаліт ускладнює перебіг кору значно частіше – у більше як 0,7 % хворих. На ризик розвитку тяжких ускладнень приблизно однаковою мірою наражаються не тільки діти, але й підлітки та дорослі люди.

Практичні рекомендації

- Попри те, що вірус кору чутливий до дії рибавіріну [11], надійні методи етіотропного лікування таких хворих не розроблені. Переконливого ефекту від застосування протівірусних препаратів не отримано [6].

- Неоднозначне й ставлення до специфічного протикорового імуноглобуліну. Він може виявитися корисним при застосуванні в найбільш ранні терміни (наприкінці інкубації або в перші дні хвороби) у людей з високим ризиком розвитку тяжкої або фатальної інфекції (діти з порушеннями клітинної ланки імунітету чи злоякісними новоутвореннями) [7]. Інші дослідники [12, 13] стверджують, що препарати внутрішньовенного імуноглобуліну є дериватами значного пула донорів і можуть бути ефективними при коровому енцефаліті. Однак, починаючи з 4-5-го дня хвороби доцільність імунотерапії різко зменшується, тому що з'являються власні антитіла [6]. Враховуючи наявність автоімунного компоненту у патогенезі корового енцефаліту, на нашу думку, призначати препарати внутрішньовенного імуноглобуліну таким хворим не доцільно і, навіть, небезпечно.

- Дійовим патогенетичним засобом при коровому енцефаліті залишаються глюкокортикостероїди, здатні блокувати провідні патогенетичні шляхи цього ускладнення. Вони мають потужну протинабрякову дію (найбільш ефективний у цій ситуації дексаметазон), мембраностабілізуючу (стабілізація клітинних мембран і базальних мембран капілярів), імуносупресивну (блокування автоімунних реакцій), антитоксичну, замісну й антистресову дію, а також сприяють репарації, стимулюючи клітинний геном. Досвід показує, що добова доза глюкокортикоїдів має бути достатньо високою, вводиться тільки внутрішньовенно. На ранніх етапах терапії перевагу варто віддавати дексаметазону з урахуванням його найбільш потужної протинабрякової дії в групі глюкокортикоїдів. Така

інтенсивна терапія, як правило, проводиться не більше 3-5 діб, призначається за життєвими показаннями і практично не може стати причиною імунодефіциту з подальшими бактерійними ускладненнями [14, 15].

- Особливістю протинабрякової терапії при коровому енцефаліті є те, що вона досить обмежена і безпосередньо зв'язана з об'ємом введеної парентерально рідини з метою дезінтоксикації. При здійсненні протинабрякової терапії перевагу віддають дрібномолекулярним декстранам і нативним колоїдам. Кристалоїдні розчини вводити не рекомендується у зв'язку з їх швидким проникненням у тканини і посиленням набряку.

- Ефективним протинабряковим засобом є фуросемід у дозах 60-120 мг на введення, який доцільно використовувати й надалі під контролем гемодинаміки та ефективності комплексної терапії [15]. Застосування осмотичних діуретиків досить небезпечно. Так, манітол може спричинити фазу різкого підвищення внутрішньосудинного об'єму крові, що також супроводжуватиметься посиленням набряку. На думку ряду авторів [15, 16], перевагу при набряку мозку слід віддавати сечовині (карбаміду) і вводити її у вигляді 30 % розчину в дозі 1-1,5 г/кг зі швидкістю 30-60 крапель за хвилину.

- За безпеки виникнення внутрішньошпитального спалаху кору серед медпрацівників доцільніше виявляти не імунізованих осіб та не пізніше ніж через 72 год з моменту контакту із хворим за відсутності протипоказань до вакцинації проти кору щепити тільки їх, а не весь потенційно сприйнятливий медичний персонал [17]. Вакцинація після 72 год після контакту може бути не тільки неефективною, але і шкідливою [9].

Література

1. Захворюваність на кір: статистика у світі та Україні // http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20111212_0.html
2. Інформація щодо захворювання на кір в Україні // http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20120419_4.html
3. Колесникова І.П. Ориєнтований прогноз захворюваності корью в Україні в 2012 году / І.П. Колесникова, Г.А. Мохорт // Клиническая инфектология и паразитология. – 2012. – № 1 (01). – С. 46-53.
4. Постовит В.А. Детские капельные инфекции у взрослых / В.А. Постовит. – СПб: Теза, 1997. – 391 с.
5. Кохан І. Імунологія / І. Кохан. – Київ-Торонто: Кобза, 1994. – 444 с.
6. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби / Ж.І. Возіанова: У 3 т. – Київ: Здоров'я, 2003. – Т. 3. – 848 с.
7. CDC/MMWR. Recommendations and Reports. Measles eradication: Recommendations from a meeting cosponsored by the WHO, the PAHO, and CDC. – 2011. – Vol. 51. – P. 5-11.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

8. Копча В.С. Коровий енцефаліт / В.С. Копча, Н.А. Васильєва, Н.Ю. Вишневіська // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 2. – С. 86-89.
9. Крамарев С.О. Кір у дітей: актуальне питання сьогодення / С.О. Крамарев, В.В. Євтушенко, О.В. Вигівська // Сучасні інфекції. – 2009. – № 3-4. – С. 82-86.
10. World Health Organization. Expanded programme on immunization-accelerated measles strategies // Wkly Epidemiol. Rec. – 2004. – Vol. 69. – P. 229-234.
11. Formi A.L. Severe measles pneumonitis in adults: evaluation clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin / A.L. Formi, N.W. Schluger, R.S. Roberts // Clin. Infect. Dis. – 2004. – N 19. – P. 454-462.
12. Dalakas M.C. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases // Ann. Intern. Med. – 1997. – Vol. 126, N 9. – P. 721-730.
13. Васильєва Н.А. Імуноглобулін для внутрішньовенного введення: використання, механізм дії, ускладнення // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 1. – С. 42-47.
14. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.: Фолиант, 2000. – 936 с.
15. Сепсис и полиорганная недостаточность / В.Ф. Саенко, В.И. Десятирик, Т.А. Перцева, В.В. Шаповалюк. – Кривой Рог: Минерал, 2005. – 466 с.
16. Бунин К.В. Неотложная терапия при инфекционных болезнях / К.В. Бунин, С.Н. Соринсон. – М.: Мед., 1983. – 224 с.

17. Nosocomial transmission of measles to health care workers. Time for a national screening and immunization policy for NAS staff? / [G.M. Mendelson, C.E. Roth, T.G. Wreghitt et al.] // J. Hosp. Infect. – 2000. – Vol. 44. – P. 154-155.

MEASLES ENCEPHALITIS: DISCUSSIONS AND RELEABLE

V.S. Kopcha, I.S. Ishchuk, Ye.Yu. Holyk, L.S. Nadal, O.A. Herasymenko, P.V. Komar, N.O. Sapyschchuk

SUMMARY. *Analysed of measles morbidity in Ukraine. The case of heavy measles encephalitis is described. Practical recommendations are given, in particular displacement of accent from etiotropic on nosotropic antioedematous therapy.*

Key words: *measles encephalitis, morbidity, treatment.*

Отримано 20.04.2012 р.

© Павленко О.В., Сервецький К.Л., Скрипник Л.М., 2012
УДК 616.34-008.314.4:616.98

О.В. Павленко, К.Л. Сервецький, Л.М. Скрипник ВІРУСНІ ДІАРЕЇ

Одеський національний медичний університет

Наведено огляд даних сучасної літератури щодо етіології, епідеміологічної характеристики та клінічних проявів гострих вірусних діарей. Відображено клінічні особливості ротавірусних, норовірусних гастроентеритів, астро- та аденовірусної інфекції.

Ключові слова: *гострі кишкові інфекції, ротавіруси, норовіруси, аденовіруси, вірусні діареї.*

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) стійко посідають одне з провідних місць серед усіх інфекційних захворювань, характеризуються широкою розповсюдженістю, високою частотою розвитку тяжких форм і ускладнень, ризиком формування хронічних гастроентерологічних захворювань, а та-

кож виникненням у частини хворих станів, що мають безпосередню загрозу для життя [1-3].

Найбільш високий рівень захворюваності й смертності від ГКІ реєструється в країнах, що розвиваються, проте епідеміологічні дослідження останніх років свідчать, що і в індустріально розвинених країнах проблема ГКІ також є досить гострою [4-6]. За даними американських дослідників, щороку в США госпіталізуються в стаціонари з діагнозом ГКІ близько 450 тис. дорослих і 160 тис. дітей, у Великобританії – близько 20 % населення [7]. Етіологічним чинником ГКІ можуть бути різні мікроорганізми, зокрема бактерії, віруси і паразити [1, 8]. Думку про те, що віруси спричиняють

гастроентерит, було висловлено в 40-х рр. XX сторіччя, але етіологія залишалась невідомою. Лише в 1972 р. Karikian та ін. вперше ідентифікували вірус *Norwalk* у фекаліях хворих. В 1973 р. Bichor та ін. виділили ротавірус у дітей з гастроентеритами, а в 1975 р. у фекаліях дітей з гострою діареєю були ідентифіковані астровіруси і кишкові аденовіруси. Прогрес у галузі лабораторних методів діагностики дозволив істотно розширити наші уявлення про етіологічні чинники хвороби [7]. Результати сучасних епідеміологічних досліджень показують, що в різних країнах етіологічна структура кишкових інфекцій може істотно різнитися [9]. У країнах, що розвиваються, домінують захворювання бактерійної етіології [10], а в економічно розвинених країнах на вірусну етіологію ГКІ припадає 75-80 % від усіх верифікованих випадків [11, 12].

Група вірусів, етіологічну роль яких у виникненні ГКІ у людини доведено, є невеликою. До них належать ротавіруси, астровіруси, кишкові аденовіруси, норо- і саповіруси з родини *Caliciviridae* [13-16]. Ротавірусна інфекція, зокрема, є провідною причиною захворюваності й госпіталізації дітей в економічно розвинених країнах [17, 18]. За даними ВООЗ, у 20-40 % випадків тяжкої діареї спричиняються ротавірусами [19]. В Європі щороку близько 25 млн дітей звертаються по допомогу у зв'язку з ротавірусною інфекцією, із них 2 млн госпіталізуються, майже 200 осіб помирають через цю патологію [18]. В Росії тільки 12 % гострих гастроентероколітів спричиняються бактеріями, в 28 % випадків етіологія захворювання залишається нерозшифрованою, а 60 % діарейних захворювань зумовлене вірусами. Серед них у 80 % пацієнтів причиною хвороби є ротавіруси, 15 % – астровіруси, каліцивіруси, аденовіруси, а у 5 % хворих – асоціація вірусів [12, 20].

В Україні етіологічне підтвердження знаходить переважно ротавірусний гастроентерит [21, 22]. За даними Центральної СЕС МОЗ України, впродовж 1994-2004 рр. у країні офіційно зареєстровано 61 спалах гострих кишкових вірусних інфекцій, пов'язаних із водним чинником передачі збудника. Постраждали 8083 людини, з них майже 50 % – діти. За даними вірусологічних досліджень, ротавіруси було виявлено у 3353 хворих, що становило 40,5 % від усіх хворих [21, 22].

За даними МОЗ України, під час спалаху ротавірусної інфекції в Одеській області в період 2001-2002 рр. захворіли 3 143 людини [21, 23].

Загальновідомо, що найуразливішим контингентом при вірусних кишкових інфекціях є діти раннього віку. Проте останніми роками стало очевидним, що вірусні гастроентерити є не тільки педіатричною проблемою [8, 12, 24, 25]. За даними окремих авторів, частка ротавірусних гастроентеритів серед усіх ГКІ у дорослих коливається в межах від 3 до 40 % [14, 17]. Частка астровірусних гастроентеритів має місце у 2-8 % госпіталізованих хворих [8, 26]. Каліцивіруси стають причиною 2/3 усіх небактерійних гастроентеритів у дітей старших за 4 роки й у дорослих [7, 27]. Норовіруси, що належать до родини каліцивірусів, широко розповсюджені у світі. У розвинених країнах вони спричиняють близько 30 % вірусних діарей і вирізняються високою контагіозністю [14, 27]. Причому, як доводять дослідження останніх років, вони є причиною не тільки групових, але й спорадичних випадків захворювання [8, 27-29].

Згідно з існуючими відомостями, гастроентерити (ГЕ) можуть спричиняти кишкові аденовіруси, що належать до серотипів 40 і 41. Вони визначаються у 7-17 % хворих на діарейний синдром [7, 14]. Як правило, саме вони стають причиною захворювання у дітей молодшого віку. Розповсюдженість аденовірусних гастроентеритів у дорослих потребує додаткового вивчення, хоча цілком імовірно, що під час контакту з хворими дітьми дорослі інфікуються і переносять легкі форми хвороби [7, 8]. Разом із тим, незважаючи на доведене значення вірусів у структурі ГКІ, в нашій країні дотепер на достатньому рівні не проводилася робота щодо вивчення цих кишкових інфекцій у дорослих.

Основний механізм передачі інфекції при вірусних ГКІ – фекально-оральний, що здійснюється за участю різних чинників.

Зараження можливе в разі споживання інфікованих продуктів харчування і води, оскільки віруси здатні тривало зберігатися в річковій, ґрунтовій і водопровідній воді. За наявності спорадичної захворюваності розповсюдження вірусів здійснюється контактно-побутовим шляхом [30].

Упродовж останнього десятиліття ряд авторів дійшли висновку, що ротавірус може розповсюджуватися повітряно-краплинним шляхом. У 56,2 % хворих на ротавірусну інфекцію у носоглоткових змивах наявна вірусна РНК. Виявлена можливість реплікації вірусу в клітинах слизової оболонки носоглотки може пояснювати зростання захворюваності на ротавірусну інфекцію у зимово-весняний період [6, 7, 31].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Оптимальні умови для розмноження ротавірусів – верхні відділи тонкої кишки. Розвиток вірусу в ентероцитах відбувається інтенсивно, супроводжуючись загибеллю і відторгненням епітеліоцитів. На місце загиблих клітин переміщається неінфікований кубічний епітелій з низькою спроможністю синтезувати травні ферменти, що підтверджується зниженням рівня дисахаридів і призводить до вторинної дисахаридозної недостатності. Накопичення в просвіті кишечника нерозщеплених дисахаридів тягне за собою підвищення осмотичного тиску, посилення перистальтики. Рідина й електроліти великою кількістю надходять із тканин в просвіт кишечника, і розвивається осмотична діарея, яка може призвести до того або іншого ступеня зневоднення.

Цей процес посилюється запальними явищами, обумовленими ротавірусною інфекцією. Вірус впливає на нервову систему кишечника, що теж стимулює підвищену секрецію кишечником води й електролітів [17, 32, 33].

Чим довше перебігає захворювання, тим більш велика зона ураження травного каналу, аж до залучення в процес товстої кишки і можливості генералізації інфекції з розвитком дифузного ендотеліиту й ураження оточуючих тканин. У результаті вірусної дії не тільки порушуються процеси перетравлювання і всмоктування, але й знижується імунорезистентність організму [33].

Маловивченим питанням у патогенезі ротавірусної інфекції (PBI) є взаємодія ротавірусів зі збудниками бактерійних інфекцій травного каналу. Вірусна інфекція сприяє виникненню на ентероцитах нових рецепторів для взаємодії епітеліальних клітин з бактеріями. Це створює умови для порушення мікробіоценозу кишечника, активації умовно-патогенної мікрофлори і розвитку відповідного бактерійного процесу [6, 34, 35].

Основний механізм передачі збудника при норовірусній інфекції – фекально-оральний, який реалізується водним і харчовим шляхами. Висока контагіозність вірусів цього виду пояснюється тим, що інфікування може відбуватися контактним і аерогенним шляхами [7, 29]. Патогенез норовірусної інфекції схожий з патогенезом ротавірусного гастроентериту. Розвиток діарейного синдрому обумовлений, перш за все, вторинною дисахаридазною недостатністю внаслідок ураження вірусами проксимальних відділів тонкої кишки. Затримка евакуації шлункового вмісту пов'язана з порушенням моторної функції шлунка [7, 27-29].

При аденовірусних ГЕ етіологічний чинник – це так звані ентеральні аденовіруси серотипів 40 і 41, а основний шлях передачі – контактний [7].

Порушення, що спричиняються в організмі хворого так званими ентеральними аденовірусами, призводять до атрофії ворсинок і компенсаційної гіперплазії крипт із подальшим погіршенням абсорбції і втратою рідини [7].

Вивчення вірусних ГЕ, спричинених астровірусами, стало можливим тільки останніми роками завдяки розробці сучасних методів діагностики, оскільки на нинішньому етапі розвитку науки астровіруси неможливо культивувати в клітинних культурах і виділити у лабораторних тварин. На сьогодні визначено повнорозмірні геноми астровірусів серотипів 1, 2, 8, які можуть спричиняти захворювання у людини, але популяційний моніторинг проводився тільки у дітей [7, 12, 36, 37].

У дорослих захворювання частіше не розшифровується, хоча останніми роками все частіше стали звертати увагу на зростаюче значення астровірусів у розвитку водянистої діареї в осіб з імунodefіцитами, включаючи ВІЛ-інфекцію [7, 36].

Клінічні прояви при ВГЕ, що описуються в літературі, не дають можливості для їх диференційної діагностики. У вітчизняній літературі існують лише одиничні дані, що відображають клінічні особливості ГКІ різної вірусної етіології у дорослих. Тому вивчення специфічних клінічних проявів, характерних для тієї або іншої вірусної ГКІ, дозволить визначити диференційно-діагностичні клінічні критерії, за допомогою яких можна буде встановити діагноз на ранніх термінах захворювання і своєчасно призначити адекватну терапію.

У перебігу ротавірусної інфекції виділяють інкубаційний період (1-5 діб), гострий (3-7 діб) і період реконвалесценції (4-5 діб) [3].

Ротавірусна інфекція характеризується сталістю клінічних проявів у всіх вікових категоріях хворих. Переважають гастроентеритні й ентеритні форми хвороби [3, 13, 38]. Гастритний варіант перебігу теж можливий і реєструється в 1-10 % випадків, частіше у дорослих [3]. Захворювання, як правило, починається гостро – з підвищення температури, блювоти і проносу. У 10-15 % випадків відмічається продромальний період у вигляді головного болю, ознобу, закладеності носа, першіння в горлі, загальної слабості, легкого кашлю, бурчання і неприємних відчуттів у животі [3, 20, 38].

У період розвинутих клінічних проявів провідними синдромами є гастроентерит і інтоксикація.

Синдром гастроентериту характеризується розвитком водянистої рясної діареї, виникненням бурчання і болів в епігастрії і припупковій ділянці, а також наявністю нудоти і блювоти [3, 7, 13, 38].

Кратність дефекації у дорослих при ротавірусній інфекції залежно від тяжкості перебігу захворювання описується в літературі неоднозначно. При легкому перебігу – від 2 до 10 разів на добу, при середньотяжкому і тяжкому – від 7 до 20 разів на добу [3, 12, 13, 39].

Блювота звичайно передує або виникає водночас із розвитком діареї. Кратність блювоти у хворих із середньотяжким перебігом інфекції не перевищує 3 разів на добу, вона є нетривалою і реєструється протягом 1-3 діб [3, 7, 13, 20, 38].

Частота виникнення болів у животі при ротавірусній діареї, за даними літератури, коливається у межах від 30 до 95 % випадків. Зникнення болів до третьої доби від початку лікування спостерігалось більш як у половини хворих [3, 13].

Симптоми гастроентериту при ротавірусній інфекції не завжди корелюють із проявами інтоксикації. У деяких хворих на фоні порівняно слабо виражених диспепсичних проявів можуть мати місце виразні симптоми загальної інтоксикації, особливо слабкість [12, 20, 39].

Гарячка у дорослих хворих спостерігається рідше, ніж у дітей. У переважної більшості максимальне підвищення температури тіла не перевищувало 38 °C [3, 13].

Нерідко у хворих разом із диспепсичним синдромом спостерігаються симптоми ураження верхніх дихальних шляхів, як-то: першіння в горлі, нежить, кашель, гіперемія слизових оболонок м'якого піднебіння, піднебінних дужок, задньої стінки глотки, зернистість у основи язичка [3, 13].

Зневоднення того або іншого ступеня має місце у дорослих хворих на ротавірусний гастроентерит рідше, ніж у дітей (від 20 до 35 % випадків).

Норовіруси (з родини *Caliciviridae*), згідно з останніми даними зарубіжних авторів, є найбільш частою причиною спалахів гастроентеритів у дорослих [27, 28].

Інкубаційний період короткий – 12-48 годин. Початок хвороби щонайгостріший. Температура протягом 6-8 годин підвищується до високих значень. Відмічаються озноб, ломота в тілі, міалгії, запаморочення, біль голови. Виникають нудота, блювота, часто багаторазова, що дало підставу для першої назви цієї хвороби «зимова блювотна хвороба» [2, 13].

При високій інтоксикації у пацієнтів виникають болі в животі й рідкі випорожнення, кратність яких протягом доби сягає 5-8, а іноді й більше разів [29]. Особливістю перебігу норовірусної інфекції є короткочасність клінічних проявів. У більшості випадків уже через 1-2 доби від початку захворювання зникають клінічні ознаки хвороби. Стан хворих дуже швидко цілком відновлюється, хоча слід мати на увазі, що на піку клінічних проявів хвороби таких пацієнтів доцільно госпіталізувати, оскільки вони часто потребують дезінтоксикаційної і регідратаційної терапії [12, 13, 29].

Кишкові аденовіруси, на відміну від інших вірусних гастроентеритів, спричиняють більш тривале захворювання (від 5 до 14 днів), яке характеризується помірно вираженою інтоксикацією, невисокою, але тривалою лихоманкою. Диспепсичні прояви у вигляді блювоти і діареї виражені помірно, а болі в животі спостерігаються частіше, ніж при інших вірусних ГЕ, що пов'язане зі збільшенням мезентеріальних лімфовузлів [38]. У ряді випадків у хворих водночас з ознаками ГЕ можуть виявлятися зміни з боку респіраторного тракту [7, 13, 39].

Коронавіруси людини було виділено в самостійну родину в 1968 р. Два з них – респіраторний і ентєральний – спричиняють інфекційні захворювання у людей. Ентєральний коронавірус характеризується виразною ентєропатогенністю, особливо у дітей раннього віку і новонароджених. Описано некротичний ентєроколіт у новонароджених в Україні, клінічними проявами якого були відмова від їжі, пневматоз, напруження м'язів передньої черевної стінки, кров у випорожненнях [40].

Вивчення ролі астровірусів у розвитку небактерійних ГЕ почалося в 1975 р., коли їх уперше вдалося виявити у випорожненнях дітей з діарейним синдромом. За даними зарубіжних авторів, астровіруси можуть спричиняти як спорадичні випадки, так і спалахи ОГЕ [10, 36, 37].

Інкубаційний період астровірусних ГЕ становить 1-2 доби. Діарея різного ступеня виразності – найбільш частий симптом. Підвищення температури тіла частіше за все до субфебрильних цифр спостерігається, за даними літератури, у третини хворих [12, 13].

У вітчизняній і зарубіжній літературі є дані про одночасне виявлення у випорожненнях хворих 2 і більше збудників ГЛІ [4, 14, 41]. Можливими є вірусно-вірусні й вірусно-бактерійні асоціації [4, 8, 42, 43]. З 2007 р. виявлено зростання частоти сальмонельозно-ротавірусної мікст-інфекції [4]. Відміче-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

но зростання відсотка умовно-патогенних збудників в етіологічній структурі гострих кишкових інфекцій [11, 44]. При зіставленні клінічних проявів моновірусних ГКІ з вірусно-вірусними гастроентеритами у дітей виявлено, що за наявності вірусно-вірусних ГКІ захворювання перебігає тяжче, з більшою виразністю інтоксикаційного й діарейного синдромів [39, 40, 43-45]. Зумовлене це впливом вірусу на імунорезистентність організму, на процеси травлення і всмоктування. Крім того, вірусна інфекція сприяє виникненню на ентероцитах нових рецепторів для взаємодії епітеліальних клітин із бактеріями, активізується умовно-патогенна флора і розвивається супровідний бактерійний процес [39, 45, 46].

При вірусно-бактерійних діареях частіше виникає діарея інвазивного типу на фоні високої температури, яка нерідко сягає гіпертермічних значень і супроводжується вираженою інтоксикацією, яку посилюють бактерійні токсини, а також продукти вторинного ендотоксикозу, що утворюються в організмі внаслідок токсинової агресії ззовні й здатні подовжувати й обтяжувати інтоксикацію [34, 41, 43, 45, 47].

Література

1. Малый В.П. Общая характеристика острых кишечных инфекций / В.П. Малый // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 7. – С. 14-30.
2. Ильина Н.О. Клиническая оценка метода ПЦР в диагностике острых кишечных инфекций / Н.О. Ильина, Л.Н. Мазанкова, А.Т. Подколзин // Детские инфекции. – 2006. – № 1. – С. 61-64.
3. Сагалова О.И. Ротавирусная инфекция у взрослых / О.И. Сагалова, Л.И. Ратникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 6. – С. 20-24.
4. Горелов А.В. Итоги и перспективы изучения проблемы острых кишечных, респираторных инфекций, гепатитов у детей / А.В. Горелов, А.Н. Милутина, А.Р. Рейзис // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 51-57.
5. Малов В.А. Острые инфекционные диарейные заболевания / В.А. Малов, А.Н. Горобченко // Лечащий врач. – 2005. – № 2. – С. 6-8.
6. Одинец Т.Н. Современные представления о ротавирусной инфекции / Т.Н. Одинец, И.З. Каримов // Сучасні інфекції. – 2008. – № 3. – С. 77-83.
7. Малов В.А. Вирусные гастроэнтериты / В.А. Малов, А.Н. Горобченко, Е.А. Городнова // Лечащий врач. – 2002. – № 11. – С. 54-58.
8. Павленко О.В. Вивчення етіології гострих кишкових інфекцій у дорослих, госпіталізованих у міську інфекційну лікарню Одеси / О.В. Павленко // Молодь – медицині майбутнього: Матер. міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених (Одеса, 23-24 квітня 2008 р.). – Одеса, 2008. – С. 202-203.
9. Surveillance for sporadic food-borne disease in the 21st century: the food-net perspective / [B.M. Allos, M.R. Moore, P.M. Griffin et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38, N 3. – P. 115-120.
10. Etiology of Gastroenteritis in Sentinel General Practices in The Netherlands / [M.A.S. De Wit, M.P.G. Koopmans, L.M. Kortbeek et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 33, N 3. – P. 280-288.
11. Микробиологический мониторинг возбудителей острых кишечных инфекций у взрослых г. Смоленска / [В.В. Кирюшенкова, С.В. Кирюшенкова, М.М. Храмов и др.] // Матер. Междунар. Евро-азиатского конгресса по инфекционным болезням. – Витебск, 2008. – Т. 1. – С. 53.
12. 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.
13. Павленко О.В. Особливості клініки гострих кишкових інфекцій вірусної етіології у дорослих / О.В. Павленко, Є.В. Нікітін, Л.М. Скрипник // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 1. – С. 63-67.
14. Павленко Е.В. Распространенность вирусных диарей среди взрослых и их клинические особенности / Е.В. Павленко, Е.В. Никитин, Л.М. Скрипник // Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології: Матер. наук.-практ. конф. (Харків, 14 листопада 2007 р.). – Х., 2007. – С. 118-119.
15. Тихонова О.Н. Клиническая эффективность пробиотика «Полибактерин» в комплексной терапии кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии у детей / [О.Н. Тихонова, А.А. Новокшенов, Н.В. Соколова и др.] // Детские инфекции. – 2006. – № 1. – С. 48-51.
16. Viral diarrhea in children in Beijing, China / [H. Qiao, M. Nilsson, E.R. Abreu et al.] // J. Med. Virology. – 1999. – Vol. 57. – P. 390-396.
17. Ротавірусна інфекція: навчально-методичний посібник / [І.В. Дзюблик, Є.Є. Шунько, С.П. Катоніна та ін.] – К., 2004. – 116 с.
18. Lepage Phillippe. Rotavirus infection in Europe: Time for effective prevention? / Lepage Phillippe // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2006. – Vol. 25, N 1. – P. 5-6.
19. Васильева Н.А. Диференційна діагностика хвороб з гострим діарейним синдромом / Н.А. Васильева, Б.А. Локай // Інфекційні хвороби. – 2006. – № 1. – С. 58-66.
20. Клинические особенности ротавирусной инфекции у детей на современном этапе / И.А. Зайцева и др. // Матер. VI Росс. съезда врачей-инфекционистов. – СПб, 2003. – С. 143.
21. Поширення ротавірусів у водних об'єктах довкілля України / [І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська, І.Г. Костенко та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 4. – С. 38-43.
22. Карпович Л.Г. Ротавирусная инфекция / Л.Г. Карпович, Е.Э. Евреинова. – М., 2002. – Т. 1. – С. 7.
23. Захаренко С.М. Роль кишкового мікробіоценозу в підтримці здоров'я людини / С.М. Захаренко // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 1. – С. 69-76.
24. Edmonson L.M. Report of a rotavirus outbreak in an adult nursing home population / L.M. Edmonson, J.O. Ebbert, J.M. Evans // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2000. – Vol. 1. – P. 175-179.
25. Human caliciviruses in acute gastroenteritis in young children in community / [X.L. Pang, S. Honma, S. Nacata et al.] // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181, Suppl. 2. – P. 228-294.
26. Astrovirus infections in children with gastroenteritis / [A. Gomes Lopez, R. Diez, J.L. Coperias et al.] // Enferm. Infect. Microbiol. Clin. – 2001. – Vol. 19. – P. 1999-2001.

27. Ando T. Genetic classification of Norwalk-like viruses / T. Ando, J.S. Noel, R.L. Frankhauser // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181, N 2. – P. 336-348.
28. The epidemiology of enteric caliciviruses from humans: a reassessment using new diagnostics / [R.I. Glass, J. Noel, T. Ando et al.] // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181, Suppl. 2. – P. 254-261.
29. Норовирусная инфекция у детей: клинико-лабораторные аспекты / [Г.М. Лагир, А.Е. Раевнев, Л.Н. Кондратова и др.] // Матер. Междунар. Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. – Витебск, 2008. – Т. 1. – С. 154.
30. Епідеміологія і профілактика ротавірусної інфекції: Методичні рекомендації / [І.В. Дзюблик, В.І. Задорожна, В.В. Гавура та ін.] – Київ, 2003. – 22 с.
31. Респираторный синдром у детей, больных ротавирусным гастроэнтеритом / [А.Г. Боковой, Л.Г. Карпович, Е.Э. Евреинова и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 4. – С. 23-26.
32. Rotavirus / Parashar U.D. et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 4. – P. 561-570.
33. Михайлова Е.В. Ротавирусная инфекция у детей: современное представление о вопросах этиологии, патогенеза и профилактики заболевания / Е.В. Михайлова, Д.Ю. Левин // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 4. – С. 70-75.
34. Копча В.С. Корекція мікробіоценозу при лікуванні гострих кишкових інфекцій / В.С. Копча, С.А. Деркач // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2. – С. 31-37.
35. Незгода І.І. Ротавірусна інфекція у дітей, сучасні підходи до лікування / І.І. Незгода, О.В. Бондарюк // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 1. – С. 30-34.
36. A prospective case control study of the role of astrovirus in acute diarrhea among hospitalized young children / [P.H. Dennehy, S.M. Nelson, S. Spangenberg et al.] // J. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 184. – P. 10-15.
37. Molecular analysis of a serotype 8 human astrovirus genome / [M. Mendez-Toss, P. Romero-Guido, M.E. Munguia et al.] // J. Gen. Viral. – 2000. – Vol. 81. – P. 2891-2897.
38. Тихомирова О.В. Ротавирусная инфекция у детей: особенности клинического течения, диагностические подходы и тактика терапии: учебное пособие для врачей. / О.В. Тихомирова, Н.В. Сергеева, О.В. Аксенов. – СПб, 2005. – 32 с.
39. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии / [О.В. Тихомирова, Н.В. Сергеева, А.К. Сироткин и др.] // Детские инфекции. – 2003. – № 3. – С. 7-11.
40. Гирін В.М. Віруси, що спричиняють гастроентерит / В.М. Гирін, І.В. Дзюблик, І.П. Тунда // Лікарська справа. – 1999. – № 5. – С. 3-7.
41. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы / А.Т. Подколзин и соавт. // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2, № 4. – С. 85-91.
42. Каримов И.З. Клинико-иммунологические особенности течения острых кишечных инфекций у детей первого года жизни / И.З. Каримов // Сучасні інфекції. – 1999. – № 3. – С. 34-38.
43. Клинико-патогенетическая картина сочетанных форм ОКИ у детей / [А.В. Гордеев, О.Ф. Седулина, Е.Н. Юрсова и др.] // Мат. III конгресса педиатров-инфекционистов России. – М., 2004. – С. 56.
44. Клинико-этиологическая характеристика острых кишечных инфекций у взрослых больных в г. Ивано-Франковске / [Б.М. Дикий, В.Ф. Пюрик, О.П. Бойчук и др.] // Матер. Междунар. Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. – Витебск, 2008. – Т. 1. – С. 137.
45. Мазанкова Л.Н. Современная этиологическая структура и варианты течения смешанных кишечных инфекций у детей / Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ильина // Детские инфекции. – 2007. – № 2. – С. 65-68.
46. Воротынцева Н.В. Острые кишечные инфекции у детей / Н.В. Воротынцева, Н.В. Мазанкова. – М.: Медицина, 2001. – 480 с.
47. Rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: an insight into a potentially disease / [R. Sharma, R.d. Garrison, J.J. Tepas et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 39. – P. 453-457.

VIRAL DIARRHEAS

O.V. Pavlenko, K.L. Servetsky, L.M. Skrypnyk

SUMMARY. *The review of modern literature data on etiology, epidemiological characteristic and clinical signs of acute viral diarrheas has been evaluated. The clinical features of rotaviral, noroviral gastroenteritis, astro- and adeviral infections were reflected.*

Key words: *acute intestinal infections, rotaviruses, noroviruses, adenoviruses, viral diarrheas.*

Отримано 12.01.2012 р.

В.В. Мельник, В.П. Широбоков, А.І. Якименко

ІСТОРІЯ СТВОРЕННЯ КАФЕДРИ МІКРОБІОЛОГІЇ КИЇВСЬКОГО МЕДИЧНОГО ІНСТИТУТУ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

На підставі перегляду архівних матеріалів більш глибоко вивчено історію створення кафедри бактеріології (мікробіології) Київського медичного інституту, переглянуто дату її створення та встановлено роль у її формуванні М.П. Нещадименка та О.Д. Павловського.

Ключові слова: кафедра бактеріології, Університет Св. Володимира, Київський Державний Український Університет, Київський медичний інститут, М.П. Нещадименко, О.Д. Павловський.

Питання розвитку та становлення медичної освіти в Україні й досі залишається недостатньо вивченим в історичному аспекті. Зокрема, це стосується київської мікробіологічної школи, яка сформувалась наприкінці XIX ст. на базі медичного та природничого відділення фізико-математичного факультетів Університету Св. Володимира та піднялась на якісно вищий щабель з відкриттям Київського бактеріологічного інституту (КБІ) та кафедри бактеріології (мікробіології), організація якої відбувалась у 1918-20 рр. Історія створення та розвитку кафедри мікробіології висвітлена у літературі, однак існують розбіжності у даті створення кафедри та визначенні ролі у цьому професорів М.П. Нещадименка та О.Д. Павловського [1, 2]. Публікація щодо історії створення кафедри мікробіології, що базується на архівних даних, порушує питання про причини появи двох лектур на кафедрі та дає підстави переглянути дату створення кафедри [3]. Окреслене коло питань, що потребують вивчення, спонукало звернутися до архівних документів.

Базою для становлення та розвитку київської мікробіологічної школи став Університет Св. Володимира та створений в 1896 р. Київською Спілкою для боротьби з заразними хворобами Київський Бактеріологічний інститут (КБІ). Ще в 1885 р. на I Пироговському з'їзді лікарів хірург О.Д. Павловський запропонував створити на медичних факультетах російських університетів ка-

федри бактеріології [4]. Однак лише з кінця 80-х років XIX ст. в Університеті Св. Володимира бактеріологія почала викладатись окремим обов'язковим курсом, який у різні роки читали В.В. Підви-соцький, З.Х. Зенкевич, Ф.Г. Яновський, В.К. Високович, О.Д. Павловський, І.Г. Савченко [5, арк. 12, 13, 17, 18; 6, арк. 10; 7, арк. 24]. В період епідемій з метою вдосконалення знань санітарних лікарів при Університеті Св. Володимира та КБІ створювались курси з бактеріології та санітарії. Необхідність створення окремої кафедри, на якій би викладався курс інфекційних хвороб та бактеріології, стала очевидною.

Перша спроба створення кафедри бактеріології та інфекційних хвороб на медичному факультеті Університету Св. Володимира була зроблена в 1901 р. професорами В.Є. Черновим, Я.Н. Якимовичем, М.О. Оболенським, В.К. Високовичем, В.Д. Орловим, В.П. Образцовим, П.І. Морозовим, О.К. Борнгаугтом і О.Д. Павловським. Вони 15.01.1901 р. подали до медичного факультету заяву з пропозицією створити кафедру з предмету заразних хвороб з бактеріологією. Спілка для боротьби з заразними хворобами, до якої належали зазначені професори, на засіданні Ради від 28.11.1900 р. дала згоду на надання приміщення КБІ та лікарні для інфекційних хворих, яка лише проектувалась при КБІ та мала бути збудована на пожертви, для потреб кафедри заразних хвороб з бактеріологією, якщо така буде заснована. У заяві йшлося, що Міністр Народної Просвіти під час його перебування в Києві у травні 1900 р. погодився на заснування такої кафедри при наявності закладу, пристосованого для викладання цього предмету [8, арк. 78-79]. Пропонувалося запровадити викладання предмету інфекційних хвороб і бактеріології на 4-й чи 5-й рік навчання, оскільки предмет мав викладатися клінічно на хворих. Заяву професорів було заслухано 7.03.1901 р. на засіданні медичного факультету [9, арк. 1, 3]. Проте на Раді Університету 27.04.1901 р.

було вирішено визнати клопотання передчасним та запропонувати медичному факультету подати нове клопотання після побудови лікарні та з'ясування питання коштів для її утримання та умов користування нею [8, арк. 73]. Рішення було повідомлено 24.05.1901 р. на засіданні медичного факультету, і 29.05.1901 р. декан надіслав листа Директору КБІ В.Є. Чернову для передачі в Раду Київської Спілки для боротьби з заразними хворобами [9, арк. 5-6]. Надалі питання створення окремої кафедри бактеріології не підіймалося аж до 1912 р. Викладання бактеріології на медичному факультеті залишалось у вигляді необов'язкових курсів, які читались у різні роки Ф.Г. Яновським, О.Д. Павловським, а з 1911-12 н.р. – М.П. Нещадименком [10, арк. 19, 104; 11, арк. 41, 62, 83].

На засіданні медичного факультету 10.05.1912 р. за ініціативою Спілки для боротьби із заразними хворобами було обговорено питання про заснування при Університеті Св. Володимира позаштатної ординатури з бактеріології з клінікою заразних захворювань та вирішено прохати Раду Університету клопотатись про це перед Міністерством Народної Освіти. При обговоренні цієї пропозиції членами Ради 10.09.1912 р. було вирішено, що клопотання слід формулювати із зазначенням конкретної особи на цю посаду або ж в сенсі клопотання про створення кафедри бактеріології, про що слід досягти згоди з Київською Спілкою для боротьби із заразними хворобами. Клопотання було повернено 17.09.1912 р. у факультет на перегляд, після чого направлено для розгляду в засіданні Ради Університету на 21.09.1912 р., однак розглянуто не було [12, арк. 1; 13, арк. 13]. У подальші роки необов'язковий курс бактеріології викладали О.Д. Павловський та М.П. Нещадименко [14, арк. 21, 40].

Лише в 1918 р. була розпочата третя спроба створення кафедри бактеріології, ініціатива якої виходила, імовірно, від осіб, що опікувалися створенням медичного факультету Українського Народного Університету (УНУ), – М.П. Нещадименка, О.В. Корчак-Чепурківського. УНУ було засновано у 1917 р. та перетворено у 1919 р. в Київський Державний Український Університет (КДУУ) у складі історико-філологічного, фізико-математичного, правничого та медичного факультетів [15, арк. 11-13; 16, арк. 54]. Обов'язки декана медичного факультету виконував приват-доцент Університету Св. Володимира О.В. Корчак-Чепурківський. Водночас вже на останньому засіданні Ради лекторів УНУ 9.08.(27.07)1918 р. було ухвалено склад

факультетів, де зазначалось, що професор М.П. Нещадименко затверджується надштатним екстраординарним професором по кафедрі бактеріології [17, арк. 64-71]. Цей список був направлений на затвердження до Міністра освіти і мистецтва [18, арк. 100-101]. Однак за наказом Міністра Освіти від 14.09.1918 р. приват-доцент Університету Св. Володимира М.П. Нещадименко був зарахований з 1.07.1918 р. на посаду екстраординарного професора КДУУ кафедри загальної патології з бактеріологією [19, арк. 14]. Виникає питання: чому М.П. Нещадименко був затверджений професором кафедри загальної патології з бактеріологією, а не бактеріології? Імовірно, тому, що згідно з Університетським Статутом 1884 р. кафедри бактеріології просто не існувало, і потрібний був час для її затвердження.

За дорученням Міністра освіти, Директор Департаменту вищої школи Ф.П. Сушицький (водночас виконував обов'язки екстраординарного професора по кафедрі українського письменства КДУУ та був проректором, а з 24.09.1918 р. був затверджений на посаді ректора КДУУ [20, арк. 55]) 20.07.1918 р. надіслав ректору Університету Св. Володимира прохання *«якомога швидше передати на розгляд медичного факультету запитання, чи не вважає він корисним для подальшого розвитку науки на Україні, а також бажаним і можливим уже з осені 1918/19 академічного року заснувати нову катедру, а саме бактеріології, штатну чи позаштатну, ординатуру чи екстраординатуру»*, про що негайно повідомити Міністерство [21, арк. 6, 7, 9]. Ректор 26.07.1918 р. надіслав це прохання до медичного факультету, на засіданні якого 5.09.1918 р. було вирішено, що кафедра бактеріології має бути штатною, на факультеті одночасно має бути відкрита нова ординатура; кафедра і ординатура мають заміщуватись в звичайному порядку, про що 9.09.1918 р. було повідомлено в Міністерство Народної Освіти та на засіданні Ради Університету Св. Володимира 13.09.1918 р., при цьому Рада погодилась з визначенням факультету [21, арк. 6, 7, 9].

Тим часом Ф.П. Сушицький надіслав до Ради Міністрів законопроект «Про заснування катедри бактеріології при Університетах України» з поясненням необхідності його прийняття: *«Бактеріологія після великого Пастера зайняла почесне місце по всіх Університетах Західної Європи. Бактеріологія викладається і по всіх б. Російських Університетах, але досі не мала окремої катедри, як то відповідає величезній вартості цієї галузі знання. Інтереси народного здоров'я на Україні, де не переводяться*

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ріжні пошесті, владно вимагають виведення бактеріології з такого становища і заснування для неї цілком окремої додаткової катедри при медичних факультетах усіх університетів. Тому Міністерство Освіти має честь ласкаво прохати Раду Міністрів ухвалити ніже-слідуючий законопроект про заснування по всіх університетах України з 1-го серпня 1918 р. додаткової екстраординатури на медичному факультеті, встановлення окремої катедри бактеріології і асигнування відповідних коштів з Державної Скарбниці» [20, арк. 64].

На засіданні 18.09.1918 р. Рада Міністрів ухвалила «Постанову про заснування при всіх медичних факультетах Університетів на Вкраїні катедри бактеріології», яка 24.09.1918 р. була затверджена П.П. Скоропадським та надрукована у «Державному Вістнику» від 3.10.1918 р. Зміст Постанови був наступним: «В доповнення до Університетського Статуту від 23 вересня 1884 року постановити: I. Заснувати з 1 серпня 1918 року при всіх медичних факультетах Університетів на Вкраїні катедру бактеріології. ПРИМІТКА: По постанові медичного факультету катедра бактеріології може бути злучена з катедрою інфекційних хороб. II. Доповнити штати медичних факультетів встановленням однієї ординатури. III. Відпускати в смітному порядку на утримання катедри бактеріології з коштів державної Скарбниці, починаючи з 1 серпня 1918 року, відповідні кошти» [20, арк. 65].

Про ухвалену Радою Міністрів Постанову 19.09.1918 р. було повідомлено ректора Університету Св. Володимира, а ним – Правління 29.09.1918 р. та медичний факультет 30.09.1918 р. з проханням повідомити кошторис, потрібний на організацію цієї кафедри [21, арк. 10,12; 22, арк. 5]. На медичному факультеті Університету Св. Володимира було вирішено доручити з 1.09.1918 р. викладання рекомендованого факультетом курсу «бактеріології з вченням про інфекційні хороби» позаштатному заслуженому ординарному професору О.Д. Павловському. 15.11.1918 р. питання було заслухано та погоджено Радою Університету Св. Володимира [21, арк.11; 23, арк. 22]. На засіданні медичного факультету Університету Св. Володимира 2.10.1918 р. була організована Комісія для визначення кошторису, потрібного для створення кафедри бактеріології, до складу якої увійшли К.Е. Добровольський, В.М. Константинович, В.К. Ліндеман, Г.М. Малков і М.М. Дітерихс під головуванням О.Д. Павловського [22, арк.11]. У доповіді на засіданні медичного факультету Університету Св. Володимира 11.12.1918 р. Комісія

визнала бажаним заснувати кафедру у тісному зв'язку з лікарнею для інфекційних хворих, оскільки «при тесном соприкосновении и живом общении с инфекционными больными, преподавание бактериологических методов и знаний будет особенно доказательно и поучительно для слушателей, а приложение новых методов и открытий и исследование новых болезней получит широкую возможность именно при пользовании больничными материалами...» [21, арк.2-5]. Комісія визнала необхідним для кафедри бактеріології побудувати окрему одноповерхову будівлю з бактеріологічним, серологічним і експериментально-терапевтичним відділеннями, залом для практичних занять студентів групами до 30 чоловік. Будівля мала бути зв'язана з аудиторією для 150-200 чоловік. Комісія вказала на необхідність побудови інфекційної лікарні і на її території – побудови Бактеріологічного Інституту для викладання бактеріології та вивчення інфекційних хороб. Тимчасово Комісія запропонувала розмістити кафедру бактеріології в частині кімнат, що мають звільнитися з-під бібліотеки в головній будівлі Університету. З персоналу на кафедрі передбачались: ординарний професор, старший асистент, молодший асистент, 2 служителі. Було створено кошторис на утримання персоналу та канцелярське приладдя на суму 35050 руб. та на наукове обладнання на суму 523000 руб. Доповідь Комісії було одноголосно схвалено, про що 24.01.1919 р. декан повідомив ректора з проханням «надати справі про утворення кафедри Бактеріології подальший рух, щоб створення кафедри могло відбутись до осіннього семестру 1919 р.» [21, арк.2-5]. Впродовж листопада-грудня 1918 р. тривало листування ректора з Департаментом Вищої Школи про надання кредиту на заснування кафедри та видачу грошової винагороди О.Д. Павловському до заміщення кафедри штатним викладачем, однак необхідних кредитів виділено не було, і питання щодо приміщення для кафедри лишалось відкритим [21, арк.2-5, 13, 14; 24, арк. 1]. Тим часом О.Д. Павловський викладав курс бактеріології для студентів третього курсу. В осінньому семестрі 1918-19 н.р. «...за недостатком места в лаборатории и средств для преподавания и по причине многочисленности курса (280 человек) за отчетный год успевали участвовать в практических занятиях лишь половина студентов, состоявших на курсе» [24, арк.10-11]. У весняному семестрі «лекции по бактериологии и учение об инфекционных болезнях посещают от 30 до 15 человек. Ввиду холодных аудиторий, не отапливаемых в главном здании

Університета, лекції читаю в лабораторії хірургической патологии (4 часа): постоянные лекции 1 час 2 раза в неделю, практические занятия 5-10 человек, по бактериологии и инфекционным заболеваниям» [25, арк.15].

Прихід на початку лютого 1919 р. Радянської влади та призначення на посаду Комісара Університету В.М. Міцкуна, об'єднання Українського і Російського Університетів з утворенням Київського Університету, труднощі у фінансуванні закладів освіти загальмували процес організації кафедри [26, арк.19]. На засіданнях медичного факультету Київського Університету 16.04.1919 р. та 29.04.1919 р. було порушено питання щодо заміщення кафедри бактеріології та вирішено надіслати справу до Комісара для асигнування кредиту та в Університетську Раду з усім листуванням з цього питання [26, арк. 23, 32-40; 27, арк.29]. О.Д. Павловський листом від 1.05.1919 р. звернувся до президії Ради з проханням виділити кошти на викладання курсу бактеріології, який мав бути прочитаний у літньому семестрі для студентів третього та четвертого років навчання в лабораторії хірургічної патології, зважаючи на те, що у минулому році він читав курс бактеріології без асистента і не отримував жодних коштів на його викладання. О.Д. Павловський просив визнати курс бактеріології з практичними заняттями обов'язковим, як такий, що читається по вакантній кафедрі [28, арк. 27, 28].

На засіданнях медичного факультету 17-20.05.1919 р. була розглянута заява про бажання завідувати кафедрою бактеріології професора Л.О. Тарасевича, якщо ця кафедра буде заснована при Київському Університеті, на що було дано відповідь про можливість балотуватись на завідування кафедрою лише після розв'язання питання на загальних підставах [29, арк. 35]. На засіданні медичного факультету 21.05.1919 р. було прийнято рішення просити Комісара вирішити питання щодо кафедри бактеріології [27, арк. 123].

У зв'язку з сумісним навчанням з 16.06.1919 р. кафедри Київського Університету було об'єднано з кафедрами Жіночого Медичного Інституту (ЖМІ). 18.06.1919 р. на засіданні медичного факультету Київського Університету було заслухано питання про організацію кафедри бактеріології та визнано бажаним приєднати КБІ до Київського Університету. КБІ визнано придатним для проведення практичних занять з бактеріології зі студентами, але не придатним для читання лекцій. Клопотан-

ня О.Д. Павловського про відпуск 10000 руб. на організацію і ведення курсів бактеріології було вирішено задовольнити [28, арк. 24; 27, арк. 165]. Голова факультетської Ради 19.06.1919 р. надіслав до канцелярії Ради Київського Університету інформацію, що професор О.Д. Павловський читав в 1918-19 н.р. лекції по затвердженій кафедрі бактеріології студентам-медикам як рекомендований обов'язковий курс, та в канцелярію Ради Фінансового відділу від 21.06.1919 р., що курс бактеріології визнаний факультетом обов'язковим, кафедра вакантна, а викладання бактеріології тимчасово доручається професору О.Д. Павловському [27, арк. 25, 29]. На засіданні медичного факультету 9.07.1919 р. за рекомендацією О.Д. Павловського на посаду штатного старшого асистента при кафедрі бактеріології було обрано А.Д. Черненка та на посаду молодшого асистента – А.Є. Новикова [26, арк. 58]. Однак за 2 місяці лікар А.Є. Новиков відмовився від цієї посади [27, арк. 190]. У наступному семестрі О.Д. Павловський мав читати курс бактеріології з вченням про інфекційні хвороби 4 години на тиждень, а практичні заняття проводити щодня окрім неділі по 2 години (16 годин в тиждень) на третьому курсі Університету і колишньому ЖМІ, про що повідомив 13.07.1919 р. [28, арк. 98].

На засідання Медичного факультету 6.08.1919 р. тимчасовий завідувач кафедри бактеріології О.Д. Павловський знову подав клопотання про відведення приміщення для кафедри та лабораторії бактеріології та нагадав, що Університетська Рада задовольнила клопотання медичного факультету про відведення площі в три квадратні сажени в Головній будівлі Університету для кафедри та лабораторії бактеріології, проте приміщення не відведено вже рік. Тому він пропонував відвести під приміщення для кафедри і лабораторії бактеріології окремих будинок колишнього секретаря Правління Мітрохіна. За словами О.Д. Павловського, «*все русские Университеты, и Украинские имеют или отдельные лаборатории (Одесский Университет), или Бактериологические Институты (Московский, Харьковский и Томский Университеты) и даже клиники инфекционных болезней, связанные с кафедрой бактериологии (Петроградская Военно-Медицинская Академия); между тем в Киевском Университете нет даже помещения для вновь учрежденной кафедры бактериологии, – одной из важнейших научных дисциплин среди медицинских научных знаний, – создавшей этиологическую эру в медицине, асептику в хирургии, серо-*

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

терапию и химиотерапию в клинической медицине. Недаром И.И. Мечников основателями современной научной медицины справедливо считает Л. Пастера, Р. Коха и хирурга-бактериолога Листера» [29, арк. 1-2]. На засіданні медичного факультету 4.09.1919 р. клопотання О.Д. Павловського було підтримано [26, арк. 80, 87]. Проте революційні події в Україні змусили О.Д. Павловського емігрувати наприкінці 1919 р. до доньки Ірини в м. Сороки (Бесарабія) [30]. Виникла потреба у заміщенні кафедри бактеріології. Викладання на ній, за рішенням медичного факультету від 24.12.1919 р., доручалося М.П. Нещадименку [31, арк. 3]. Для поповнення штату кафедри бактеріології Університету Св. Володимира 18.02.1920 р. на засіданні медичного факультету професор М.П. Нещадименко подав заяву про призначення на місце молодшого асистента лікаря Є.О. Шимановську, обрану на засіданні медичного факультету 25.02.1920 р. [32, арк. 24, 31, 32].

Як згадувалося вище, М.П. Нещадименко з 1.07.1918 р. був зарахований в якості екстраординарного професора по кафедрі загальної патології з бактеріологією КДУУ. У весняному семестрі 1918-1919 н.р. на медичному факультеті КДУУ викладання бактеріології не проводилося [33, арк. 7]. Формування професором М.П. Нещадименком штату кафедри бактеріології Українського відділу Київського Університету відбулося після об'єднання з 1.06.1919 р. КДУУ з Університетом Св. Володимира в Київський Університет. На засіданнях медичного факультету від 5.06.1919 р. та 17.06.1919 р. було обрано в.о. штатного молодшого асистента лікаря Н.О. Корчак-Чепурківську та в.о. штатного асистента при кафедрі бактеріології лікаря І.В. Гаха [34, арк. 21-24]. На засіданні медичного факультету від 17.06.1919 р. було ухвалено клопотатись про видачу авансу на улаштування бактеріологічного кабінету, згідно заяви професора М.П. Нещадименка [35, арк. 2].

У зв'язку зі скасуванням наказу щодо злиття Українського Університету і Університету Св. Володимира та наказу про створення КДУУ Денікінським урядом, заняття в Українському Університеті розпочались лише у листопаді 1919 р., а викладання бактеріології в 1919-20 н.р. проводилося в лабораторії загальної патології Університету Св. Володимира професором М.П. Нещадименком (2 години лекцій і 4 години практичних занять на тиждень), молодшим асистентом Н.О. Корчак-Чепурківською (2 години лекцій і 11 годин практичних занять на тиждень) та асис-

тентом І.В. Гахом (2 години лекцій і 11 годин практичних занять на тиждень) [16, арк. 7-8; 36, арк. 3-5].

З поверненням Радянської влади, згідно Наказу № 56 від 19.03.1920 р. об'єднувалися медичні факультети Університету св. Володимира та КДУУ з ЖМІ з утворенням Інституту Охорони здоров'я (ІОЗ), остаточне утворення якого відбулось в серпні 1920 р. [37, арк. 140]. При утворенні медичного факультету ІОЗ кафедри медичного факультету Університету св. Володимира стали першими кафедрами (російська лектура), ЖМІ – другими кафедрами (російська лектура), медичного факультету Українського Університету – третіми кафедрами (українська лектура) по кожній з навчальних дисциплін. До складу першої кафедри бактеріології увійшли професор М.П. Нещадименко та асистент Є.О. Шимановська, на другій кафедрі викладав лише професор М.П. Нещадименко, до третьої кафедри увійшли професор М.П. Нещадименко та асистент І.В. Гах [38, арк. 377-387]. Впродовж кількох наступних років відбувалось формування нового вищого навчального закладу «радянського» зразка у рамках освітньої реформи, проголошеної радянським урядом. В ІОЗ, який зрештою отримав назву «Київський медичний інститут», було сформовано нове керівництво, ліквідовано «трьохкафедральність», інститут було українізовано. Певних організаційних змін зазнала кафедра бактеріології, що стала об'єднаною, проте основний кістяк її було закладено М.П. Нещадименком ще у період її створення та організації.

Висновок

Заснування кафедр бактеріології на Україні відбулося у 1918 р., коли Радою Міністрів було ухвалено «Постанову про заснування при всіх медичних факультетах Університетів на Україні катедри бактеріології». Датою створення кафедри бактеріології КМІ слід вважати 1919 р., а першим завідувачем кафедри – М.П. Нещадименка, оскільки вже в червні 1919 р. М.П. Нещадименком було сформовано основний штат кафедри бактеріології Українського відділу Київського університету, і заняття на ній почались у 1919-20 н.р. Наприкінці 1919 р. – початку 1920 р. М.П. Нещадименком було очолено кафедру бактеріології та сформовано її штат в Російському відділенні Київського Університету. Не менш важливим є вклад професора О.Д. Павловського, який тривалий час викладав не обов'язковий курс бактеріології в Університеті Св. Володимира, був ініціатором пер-

ших спроб створення кафедри бактеріології та розпочав її організацію в 1918 р.

Література

1. 160 років Національному медичному університету / [Є.Г. Гончарук, А.О. Андрущук, І.І. Бобрик та ін.] – К.: Століття, 2001. – 368 с.
2. До історії розвитку мікробіології у науково-дослідних і навчальних закладах України / Під ред. Широбокова В.П. – 2006. – 304 с.
3. Широбоков В.П. Історія створення кафедри мікробіології, вірусології та імунології в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (за матеріалами Державного архіву м. Києва) / В.П. Широбоков, А.І. Якименко // Актуальні проблеми сучасної профілактичної медицини. – 2011. – С. 45-49.
4. Мирский М.Б. Видный российский хирург А.Д. Павловский (К 140-летию со дня рождения) / М.Б. Мирский // Хирургия. – 1998. – № 8. – С. 68-69.
5. Державний архів міста Києва (далі – ДАМК). – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 5499.
6. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 5528.
7. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 5594.
8. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 5677.
9. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 5684.
10. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 5758.
11. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 6018.
12. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 351. – Од. зб. 172.
13. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 351. – Од. зб. 8.
14. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 5680.
15. ДАМК. – Ф. Р-936. – Оп. 2. – Од. зб. 17.
16. ДАМК. – Ф. Р-936. – Оп. 2. – Од. зб. 109.
17. ДАМК. – Ф. Р-936. – Оп. 1. – Од. зб. 8.
18. Центральний державний архів вищих органів влади і правління України (далі – ЦДАВОВУ). – Ф. Ф-2201. – Оп. 1. – Сп. 54. – 287 арк.
19. ДАМК. – Ф. Р-936. – Оп. 2. – Од. зб. 1.
20. ЦДАВОВУ. – Ф. Ф-2201. – Оп. 1. – Од. зб. 55.
21. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 479. – Од. зб. 39.
22. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 6252.
23. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 479. – Од. зб. 19.
24. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 474. – Од. зб. 107.
25. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 6307.
26. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 6267.
27. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 6269.
28. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 6272.
29. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 465. – Од. зб. 6274.
30. Павловский А.Д. Медицина на Западе в годы 1886-1889 / А.Д. Павловский // Журнал Агапит. – 2000. – № 12. – Приложение.
31. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 479. – Од. зб. 218.
32. ДАМК. – Ф. Ф-16. – Оп. 469. – Од. зб. 470.
33. ДАМК. – Ф. Р-936. – Оп. 2. – Од. зб. 30.
34. ДАМК. – Ф. Р-936. – Оп. 2. – Од. зб. 82.
35. ДАМК. – Ф. Р-936. – Оп. 2. – Од. зб. 32.
36. ДАМК. – Ф. Р-936. – Оп. 2. – Од. зб. 92.
37. ЦДАВОВУ. – Ф. Ф-166. – Оп. 2. – Од. зб. 422.
38. ДАМК. – Ф. Р-352. – Оп. 1. – Од. зб. 2108.

CREATION HISTORY OF MICROBIOLOGY DEPARTMENT OF KYIV MEDICAL INSTITUTE

V.V. Melnyk, V.P. Schyrobokov, A.I. Yakymenko

SUMMARY. The cration history of microbiology department of Kyiv Medical Institute is more deep studed on the base of the archives materials, the date of its creation is revise, and the role of M.P. Neshchadymenko and A.D. Pavlovsky in creation of microbiology department is established.

Key words: *microbiology department, St. Volodymyr University, Kyiv State Ukrainian University, M.P. Neshchadymenko and A.D. Pavlovsky, Kyiv Medical Institute.*

Отримано 16.01.2012 р.

М.В. Супотницький

ЧОМУ МИ НЕ ЗДОЛАЄМО ВІЛ/СНІД-ПАНДЕМІЮ (Частина II)*

ФГБУ «Науковий центр експертизи засобів медичного застосування» Мінздравсоцразвитку Росії
(Москва)

Чергова ретровірусна атака якогось предкового виду перших хребетних привела до інтродукції в їх геном генів рекомбіназ ретровірусів RAG-1 і RAG-2, процес реорганізації V-, D-, J-генних сегментів імуноглобулінів і Т-клітинних рецепторів прискорився. Випадковість об'єднання V-, D-, J-генних сегментів визначила множинність V-доменів, що синтезувалися, і можливість подальшої еволюції системи специфічного імунітету. Скільки було потрібно мільйонів років для реалізації такої «випадковості», невідомо, але їх вже не довелося «чекати» мільярди років – еволюційний маховик почав розкручуватися. Виникла безліч V-генів (у ссавців нині їх більше 500). Із закріпленням природним відбором механізму V(D)J-рекомбінації почала зростати кількість структур, здатних до специфічного розпізнавання «свого» (гомофільне пізнавання) і «чужого» (гетерофільне пізнавання). Дуплікації і перестановки екзонів генів Ig-SF дали природному відбору більше альтернатив у виборі конкурентноздатних багатоклітинних структур. Еволюція живих істот тепер могла йти не тільки шляхом нарощування структур, влаштованих за одним зразком, але і шляхом їх диференціації. Як окремий висновок з цієї історії участі ретровірусів у створенні Ig-SF може бути припущення, що імунна система людини відповідає на інфекцію, спричинену ретровірусами, зовсім не так, як, наприклад, на вірус натуральної віспи (ВНО).

Основне пояснення невдач у творців ВІЛ-вакцин – це те, що «вірус постійно змінюється». Але подивімося уважно, яким чином він змінюється і хто його змінює у так званих помірних прогресорів (*moderate progressors*) ВІЛ-інфекції. R. Shankarappa et al. (1999) у таких пацієнтів у межах асимптоматичної стадії ВІЛ-інфекції виділяють три фази *дивергенції* і три фази зростання *різноманітності* ВІЛ. Під *дивергенцією* (*divergence*) вони розуміють відмінності між нуклеотидною послідовністю почат-

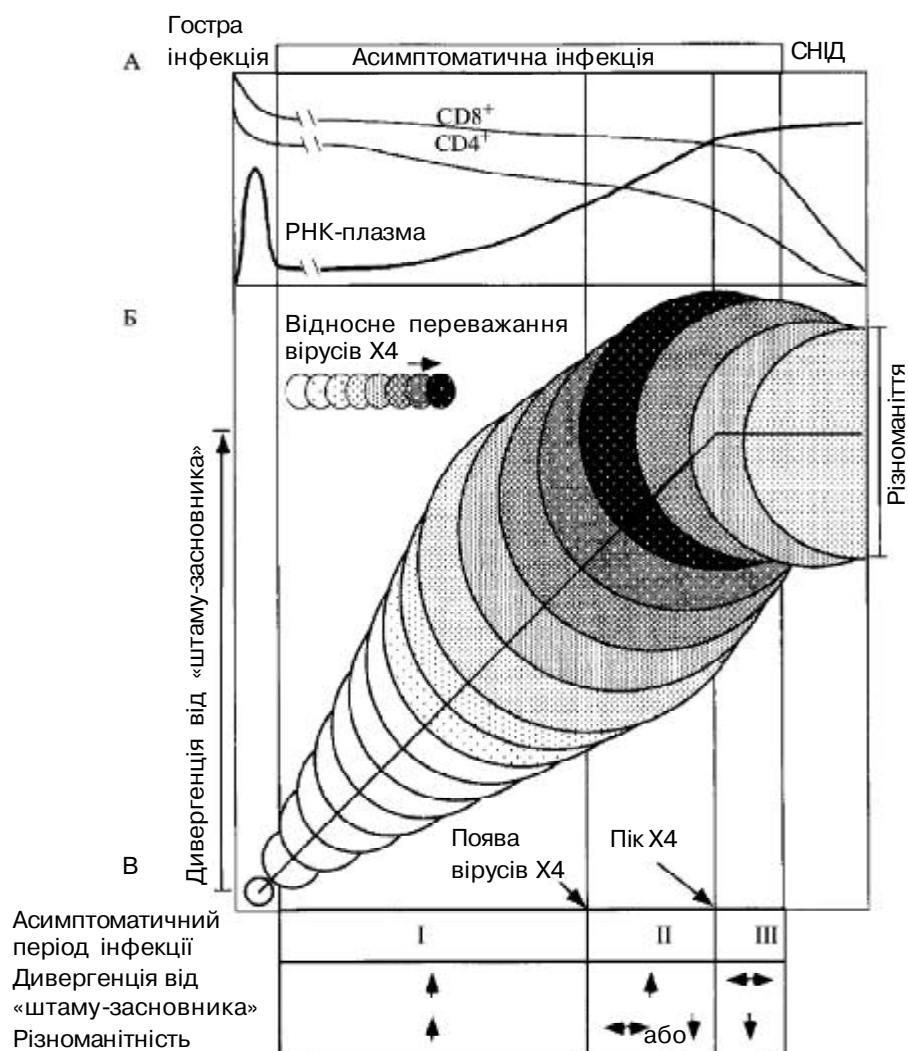
кового вірусу і послідовністю вірусу, отриманого від ВІЛ-інфікованої людини через якийсь час після інфікування. Під *різноманітністю* (*diversity*) – відмінності в нуклеотидних послідовностях ВІЛ у конкретній тимчасовій точці [20].

На *ранній фазі інфекції* розвиваються обидва процеси; *проміжна фаза* характеризується безперервним збільшенням дивергенції ВІЛ, але стабілізацією або навіть зниженням його різноманітності; *пізня фаза* супроводжується зниженням темпу або навіть стабілізацією процесів дивергенції і формування різноманітності вірусу (мал. 5).

Отже, саме активність імунної системи людини сприяє дивергенції і збільшенню різноманітності ВІЛ і появі найбільш небезпечних варіантів Т-тропних ВІЛ (*T-tropic* або *X4*), які елімінують Т-клітинні хелпери, після чого хвороба входить у стадію СНІДу. Основним місцем розмноження ВІЛ стають макрофаги із заблокованою ним системою апоптозу, дивергенція вірусу сповільнюється, його різноманітність підтримується в основному за рахунок помилок при зворотній транскрипції.

Але яким чином активність імунної системи людини сприяє дивергенції і збільшенню різноманітності ВІЛ на стадії безсимптомної інфекції? Справа тут в тому, що у ВІЛ-інфікованої людини нейтралізуючі антитіла відіграють абсолютно іншу роль, ніж у людини, інфікованої ВНО, збудниками сибірки або чуми. До 90 % усіх антитіл, що виявляються у ВІЛ-інфікованої людини, спрямовані на консервативну ділянку домену V3 поверхневого глікопротеїну gp120. Домен V3 складається з тримера гетеродимерів (*trimer of heterodimers*), сформованих двома глікопротеїнами, gp120 і gp41. Глікопротеїном gp120 є високоглікозильований білок, приблизно половину маси якого складають карбонгідрати, приєднані до N-кінця молекули [21]. Аналіз послідовностей різних ізолятів ВІЛ дозволив встановити у gp120 варіабельні (V1-V5) і консервативні (C1-C5) регіони (мал. 6) [22].

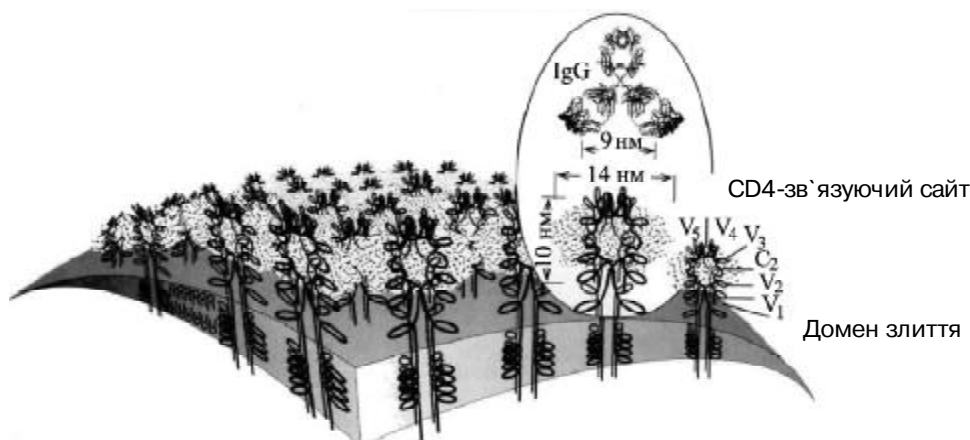
* – продовження статті. Початок – у № 1(67)'2012.



Мал. 5. Схематичне зображення розвитку ВІЛ-інфекції у помірних прогресорів. А – клінічні стадії ВІЛ-інфекції, динаміка CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітин і навантаження вірусною РНК в плазмі. Б – еволюція вірусних послідовностей в межах асимптоматичного періоду ВІЛ-інфекції. Діаметри кіл приблизно відповідають різноманітності (diversity) вірусної популяції від сероконверсії (перше коло). Вертикальний зсув кіл показує ступінь дивергенції вірусної популяції (divergence) від предкового штаму (founder strain). Затінювання відповідають пропорції вірусної популяції, представленою X4-генотипом. Вертикальні лінії (починаючи з лівого боку схеми) відповідають: закінченню стадії гострої інфекції; піку вірусної різноманітності; стабілізації дивергенції від предкового штаму; розвитку СНІДу. В – характерні зміни вірусної еволюції під час асимптоматичного періоду ВІЛ-інфекції, розділені на три фази [20].

Консервативність окремих консервативних доменів глікопротеїну ВІЛ не має нічого спільного з консервативним білком L1 ВНО, антитіла до якого блокують інвазію ортопоксвірусів в клітини [23]. Відносно консервативний сайт скріплення глікопротеїну ВІЛ з рецептором клітини CD4 «заглиблений» і малодоступний для антитіл. А консервативний корецепторний сайт є найбільш недоступним для антитіл на мономерному gp120 [24].

Здавалося б, шанс для розробників ВІЛ-вакцин дає консервативна ділянка домену V3 gp120. Її консервативність обумовлена роллю в процесі проникнення ВІЛ в клітину. Корецептори CCR5 і CXCR4 за допомогою V3-домену gp120 каталізують злиття вірусу з мембраною клітини-мішені [25]. Але, з імунологічної точки зору, він виявився складнішим явищем, ніж простий лінійний епітоп з такою ж амінокислотною послідовністю або кон-



Мал. 6. Топографія поверхні віріона ВІЛ-1. Оболонкові глікопротеїни (gp120/gp41) зображені як тетрамерні олігомери. Карбонгідратний комплекс, що включає переважно олігоманозу, зображений у вигляді «хмари» навколо глікопротеїну. Показано антитіло IgG. Воно не може взаємодіяти з gp120/gp41, тому що глікопротеїн екранований карбонгідратним комплексом. У той же час сайт зв'язування з рецептором CD4 Т-лімфоцитів залишається відкритим [22].

сервативний білок L1 ВНО. Виявилось, що доменом є «шарнір», у якого консервативна ділянка V3 може залишатися незмінною в ході інфекційного процесу, але конформація самого домену багато разів змінюється через велику кількість замінів амінокислот молекули gp120 як попереду, так і позаду консервативної ділянки. У результаті «повернення шарніра» валентність його взаємодії із специфічним антитілом знижується [26]. Швидкість появи як ВІЛ-нейтралізуючих антитіл, так і вірусів, що уникають їх, сильно варіюють у різних осіб, сам же цикл багато разів повторюється впродовж життя ВІЛ-інфікованого і хворого на СНІД [27]. Цей феномен нейтралізаційної резистентності відомий вже не менше 30 років і характерний для інфекційних процесів, в яких беруть участь ретровіруси. Раніше був описаний для близькоспоріднених ВІЛ ретровірусів – вірусу котячої лейкемії, що викликає лейкемію у кішок [28]; і вірусу вісни, який уражає ЦНС овець [29].

Але може бути той відносно короткий період безсимптомного перебігу ВІЛ-інфекції, коли консервативна ділянка V3 доступна для нейтралізуючих антитіл, стане вирішальним для блокування ВІЛ-інфекції, якщо, наприклад, шляхом додавання до вакцини імуномодуляторів збільшити їх кількість? Це дійсно прогресивна ідея, яка є в усіх підручниках з імунології, її прихильника ніхто не запідозрить в ненауковості або у відсутності здорового глузду. Такі антитіла до різних білків ВІЛ у мишей і добровольців можна отримувати роками за рахунок грошей платників податків і в імунології доводити їх специфічну взаємодію з яким-

небудь білком ВІЛ, видаючи ці експерименти за «створення і випробування кандидатних вакцин проти ВІЛ/СНІДу» [30].

Але на шляху реалізації і цієї «прогресивної ідеї» є перешкода – блокування ВІЛ-інфекції нейтралізуючими антитілами в умовах *in vivo* не відбувається і не може відбуватися в принципі. Їх «нейтралізуюча дія» виявляється феноменом антитілозалежного посилення інфекції (ADE). Суть феномену полягає в наступному. Клітини, що фагоцитують, експресують на своїй поверхні Fc-рецептор (FCR), призначений для взаємодії з Fc-ділянкою імуноглобуліну G [31]. Fc-ділянка вірусоспецифічних антитіл взаємодіє з Fc-рецептором і/або рецепторами комплементу на поверхні фагоцитуючих клітин, стимулюючи поглинання цими клітинами інтактного вірусу, тобто антитіла утворюють міст між вірусом і Fc-рецептором (рецепторами факторів комплементу) на поверхні фагоцитуючої клітини, полегшуючи йому взаємодію із специфічним рецептором. Феномен спостерігається в двох варіантах: а) комплемент-опосередковане антитілозалежне посилення інфекції (*complement-mediated ADE; C-ADE*); і б) незалежне від комплементу і пов'язане з Fc-рецептором посилення інфекції (*Fc-receptor-mediated ADE; FCR-ADE*). У ВІЛ-інфікованих людей дотримується певна черговість прояву варіантів розвитку ADE. На ранній стадії інфекції феномен реалізується через V3-петлю gp120 (за типом FCR-ADE). За типом C-ADE феномен виявляється перед клінічним прогресуванням ВІЛ-інфекції, в його реалізації задіяний імунодомінантний регіон gp41 [32, 33].

У результаті збігу обох явищ – прояви ADE на ранній стадії інфекційного процесу і шарнірної будови консервативної ділянки V3-петлі gp120 – виникає феномен «інфекційно-еволюційних гойдалок». У низьких концентраціях нейтралізуючі ВІЛ антитіла підсилюють інфікованість фагоцитуючих клітин. Коли їх кількість досягає якогось порогу, «шарнір повертається», і валентність антитіл до консервативної ділянки V3-петлі gp120 знижується, але при цьому формується новий консервативний епітоп, відносно якого імунна система негайно починає виробляти нові «нейтралізуючі» антитіла, ті, у свою чергу, викликають феномен ADE. Цикл повторюється, клітинний тропізм ВІЛ, його антигенні властивості і вірулентність змінюються, запускається механізм дивергенції і зростання різноманітності ВІЛ (мал. 4). Р. Nara et al. (1991) вважають, що цей механізм лежить в основі здатності ВІЛ набувати тропності то до макрофагів, то до В- і Т-клітин [22].

Зазначена схема підтверджується клінічною практикою. Zhang H. et al. (2005) виявили, що збільшення генетичної різноманітності вірусу суб-типу С у дітей залежить від антитіл з широкою нейтралізуючою дією [34]. Чим вище титр таких антитіл, тим більше на даний момент часу віруси розрізняються між собою.

На шляху розробників вакцин стоїть ще й феномен антигенного імпринтингу, або первинного антигенного гріха (*phenomenon of original antigenic sin*, OAS) (для утворення терміну Т. Francis використав біблійський вираз «*original sin*», який означає «першородний (прабатьківський, первинний) гріх» Адама, що відобразився на всіх його потомках. Більш благозвучна назва феномену – «*antigenic imprinting*» («антигенний відбиток») використовується рідко). Суть феномену полягає в наступному. Окремі карбонгідратні антигени, антигени із структурною і функціональною гомологією (в їх числі імунодомінантні регіони gp41 і gp120 ВІЛ) індують імунні відповіді, що мало відрізняються. Коли в процесі повторної антигенної стимуляції таким антигеном активуються В-клітини пам'яті, що «запам'ятали» попередній антиген (наприклад, введений людині в результаті вакцинації), що має аналогічну структурну і функціональну гомологію, то вироблення антитіл відбувається відносно попереднього антигена, хоча реально імунна система з ним не контактує. Вироблення ж специфічних антитіл до нового для імунної системи антигена гальмується через пригнічення «наївних» В-клітин активованими В-клітинами пам'яті. Як відзначили Kim J. M. et al. (2009),

в цьому випадку В-клітини пам'яті формують «сліпу пляму» («*blind spot*») імунної системи [35] (для російської імунології феномени OAS і ADE є свого роду «сліпими плямами». У жодній праці, яка присвячена розробкам ВІЛ-вакцин, автор не знайшов навіть натяку на їх існування).

Р. Nara et al. (1991) «вийшли» на феномен OAS при ВІЛ-інфекції випадково [22]. Первинною метою їх експериментів було розширення імунної відповіді на ВІЛ-вакцину на основі gp120 так, щоб нейтралізації антитілами піддавалися віруси різного географічного походження. Ввівши експериментальним тваринам gp120, отриманий з штаму ВІЛ-1 IIIB, вони досліджували кінетику, напруженість і тривалість штамоспецифічної імунної відповіді. Через 175 днів вони почали другу серію дослідів з імунізації тварин gp120 штаму ВІЛ-1 RF, що має інше географічне походження. Після первинної імунізації (7-14-а доби) дослідники несподівано для себе, оскільки вони ґрунтувалися «на уявленнях про штамоспецифічну гуморальну відповідь на ВІЛ», виявили зростання титрів антитіл до gp120 штаму IIIB. Проведений цими авторами ретроспективний аналіз наукової літератури показав, що феномен OAS вже був описаний для інших ретровірусних інфекцій, зокрема, тих, що викликаються вірусом віспи в овець [36] і вірусом інфекційної анемії у коней [37].

Відповідно до уявлень про роль імунної системи в захисті макроорганізму від патогенних мікроорганізмів, що склалися на початку ХХ століття і до сьогодні переписуються з підручника в підручник, комплемент повинен контролювати ВІЛ-інфекцію, як і будь-яку іншу. Тим більше, що процес розвивається поволі, не супроводжується симптомами шоку (як, наприклад, це відбувається при натуральній віспі або чумі). Але і комплемент при ВІЛ-інфекції поводить «не так». Плазма крові людини підсилює інфекційність ВІЛ відносно мононуклеарних клітин і моноцит-похідних макрофагів майже в 30 разів [38]. У детальніших дослідженнях встановлено безпосереднє пов'язання СІ-домену gp120 ВІЛ з чинником Н комплементу (негативний регулятор активності комплементу, синтезується макрофагом) і збільшення формування синцитію CD4-залежним чином [39].

Наведені дані показують, що імунна система людини не сприймає ВІЛ як щось для неї чуже і не вступає в боротьбу з ним, що дійсно суперечить загальноприйнятим поглядам на функціонування її імунної системи, проте ця суперечність зникає,

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

якщо враховувати роль самих ретровірусів у її еволюції. Але погляньмо ще і на те, як функціонують так звані «антиретровірусні системи» людини.

Таких систем, як мінімум, дві: AID/АРОВЕС і TRIM5- α . Вони самостійні і не залежать ні одна від одної, ні від імунної системи людини. Ген АРОВЕС/3G (*apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G*) кодує білок, який упаковується в ретровірусні частинки, де дезамінує цитозин на урацил в мінус ланцюгу вірусної ДНК у процесі зворотної транскрипції. Внаслідок чого в плюс-ланцюгу кДНК гуанозин замінюється аденіном, і реплікація ВІЛ зупиняється [40, 41].

TRIM5- α (*tripartite interaction motif5-альфа*) є тривимірним білком і взаємодіє з гексавимірним капсидом вірусу через пролінові пептидні групи, що перебувають у *cis*-конформації. Формування комплексу «вірус-TRIM5- α » блокує етап «роздягання» вірусу і перенесення його нуклеїнової кислоти в ядро клітини. Інфекція блокується ще до зворотної транскрипції вірусної РНК.

На перший погляд, існування таких систем в Т-клітинах-хелперах і в макрофагах зрозуміло, воно припускає наявність у них захисту від ретровірусів. Але від яких? Білок, що кодується локусом генів АРОВЕС 3G, «працює» тільки з ВІЛ, що втратили ген білка *Vif* (фактор інфекційності вірусу), і не впливає на продукцію вірусу з повноцінним *Vif* [40, 41]. Отже, його основна функція полягає в усуненні не всіх ВІЛ, а тільки тих, які не можуть розповсюджуватися по популяціях людини. А TRIM5 α «відсікає» від ядра клітини людини не ВІЛ-1, а «чужі» для нього ретровіруси, наприклад, SIV і ВІЛ-2 [42, 43].

Обидві системи можна розглядати не стільки «антиретровірусними», скільки фільтрами, що відокремлюють «свої» ретровіруси (тобто ВІЛ-1 і можливо інші, ще нам невідомі) від якихось інших, присутність яких у геномі сучасного виду людини «не передбачено» еволюційним процесом задовго до його появи.

Чому так працюють антиретровірусні системи людини? Причина, швидше за все, та ж, що змушує імунну систему людини брати участь у розмноженні і розповсюдженні ВІЛ – ці системи створені самими ретровірусами і припускають існування якихось механізмів конкуренції між самими ретровірусами за геном хазяїна. Залишки ретровірусів з елементами (головним чином, LTR з ERV класу I), що повторюються, в сумі складають до 19 % повного локусу АРОВЕС3 людини. Найінтенсивніше вони представлені в регіонах, фланкуючих АРОВЕС3G і АРОВЕС3Н [44].

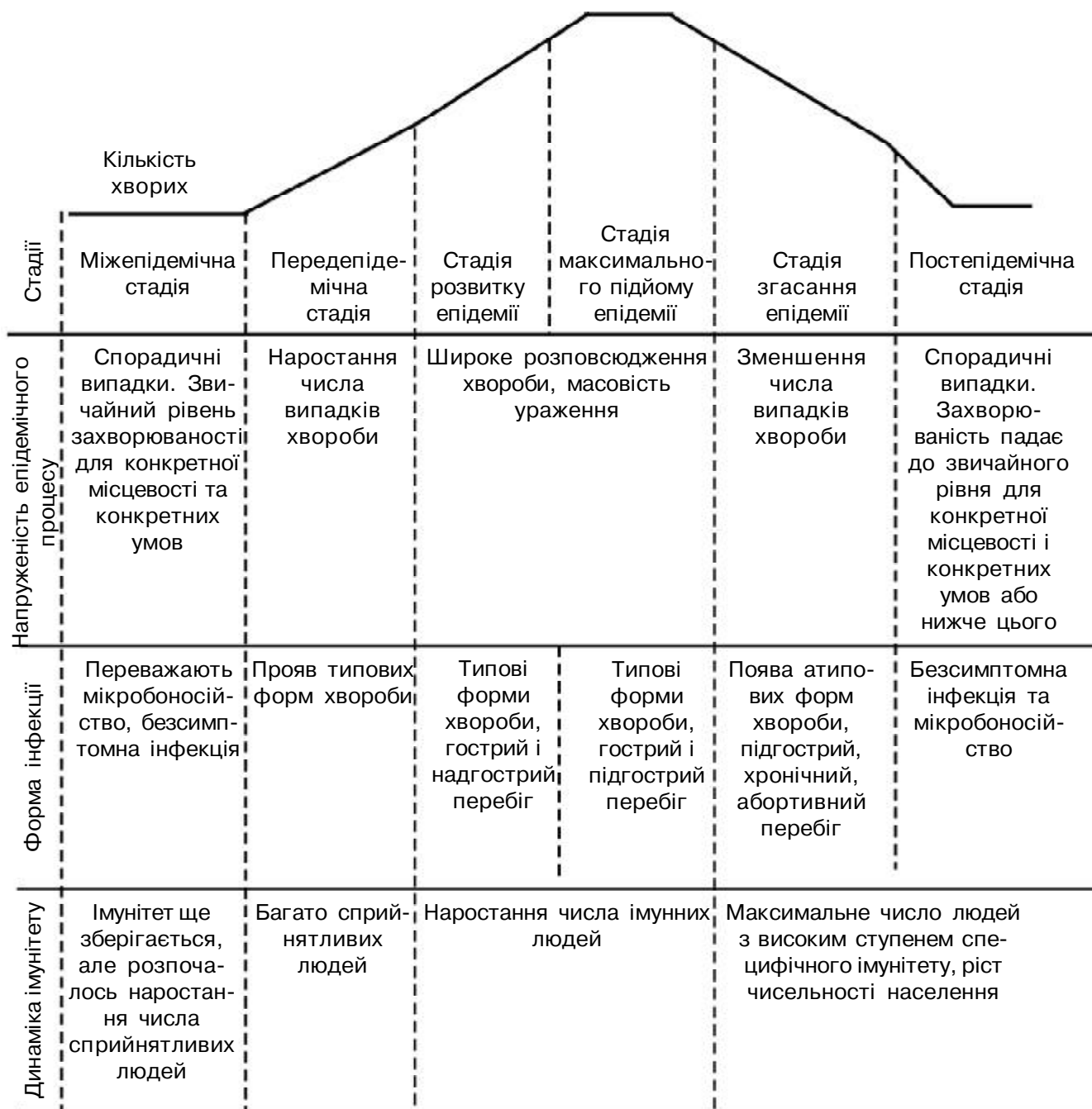
Еволюційна історія TRIM5 α вивчена краще, ніж АРОВЕС3. За даними S.M. Kaiser et al. (2007), сучасний варіант цього білка успадкований людиною від якогось його еволюційного предка, що піддався селективному тиску з боку ретровірусу PtERV1 не пізніше 3-4 млн років тому і становив загрозу для австралопітеків [43]. Епізоотії, спричинені ретровірусом PtERV1, привели до відбору людиноподібних приматів, носіїв гена білка TRIM5- α , у якого в 332-й позиції знаходилась амінокислота аргінін. У більш ранніх предків людиноподібних у цій позиції знаходилась амінокислота глютамін. Цей предковий стан зберігся у гібонів, орангутанів і горил. Тому TRIM5- α людини ефективний проти PtERV1, але безсилий проти ВІЛ. У геномах шимпанзе і горили збереглися залишки провірусу PtERV1. У геномі людини ендегенного варіанту цього ретровірусу немає. Можливо, селективний тиск ВІЛ на популяції людей у віддаленій перспективі і приведе до відбору якихось людських ліній з TRIM5- α предкового типу, як це припускають S.M. Kaiser et al. (2007), але ціну, яку заплатить наш вид за таку «еволюцію», важко навіть уявити [43].

Якщо в порівняльному аспекті розглядати інфекційний процес, спричинений ВІЛ, і інфекційний процес, спричинений ВНО, і чомусь такий показовий для розробників ВІЛ-вакцин, то ми виявимо, що вони на будь-якому етапі протилежні один одному. Ретельне зіставлення інфекційних та епідемічних процесів, спричинених ВІЛ і ВНО, наведено в монографіях: М.В. Супотницький (2000) і М.В. Супотницький (2009).

Інфекційний процес, спричинений ВНО, – це процес дисемінації вірусу фагоцитуючими клітинами по органах і тканинах, що супроводжується викидом молекул міжклітинного спілкування (хемокінів і лімфокінів) у кількостях, що значно перевищують фізіологічну норму, і, відповідно, проявляється розвитком патологічних реакцій (тобто хвороби). Але його тривалість лімітується Т- і В-клітиною імунною системою хазяїна. При розгляді інфекційного процесу зазначеного типу мова йде не про конкретну кількість діб, протягом яких розпочинається і припиняється інфекційний процес, а про здатність клітинної і гуморальної імунної системи його контролювати. Для інфекційної хвороби, що розвивається унаслідок інфекційного процесу, що лімітується клітинною і гуморальною імунною системою, характерні такі періоди: інкубаційний, продромальний, наростання симптомів, розпалу хвороби, згасання клінічних про-

явів хвороби, одужання (реконвалесценції) з формуванням стерильного імунітету. Тому такі інфекційні процеси я пропоную назвати *циклічними інфекційними процесами*. Як правило, вони є *монопроцесами*, тобто викликаються одним мікроорганізмом. Епідемії, спричинені мікроорганізмами, що використовують таку стратегію (стратегія першо-

го типу), зазвичай припиняються через формування імунного прошарку серед населення, згасання активності природного осередку або в результаті протиепідемічних заходів, спрямованих на розрив епідемічного ланцюга. Вони і є тими епідеміями, на боротьбу з якими спрямовані сучасні протиепідемічні заходи (мал. 7).

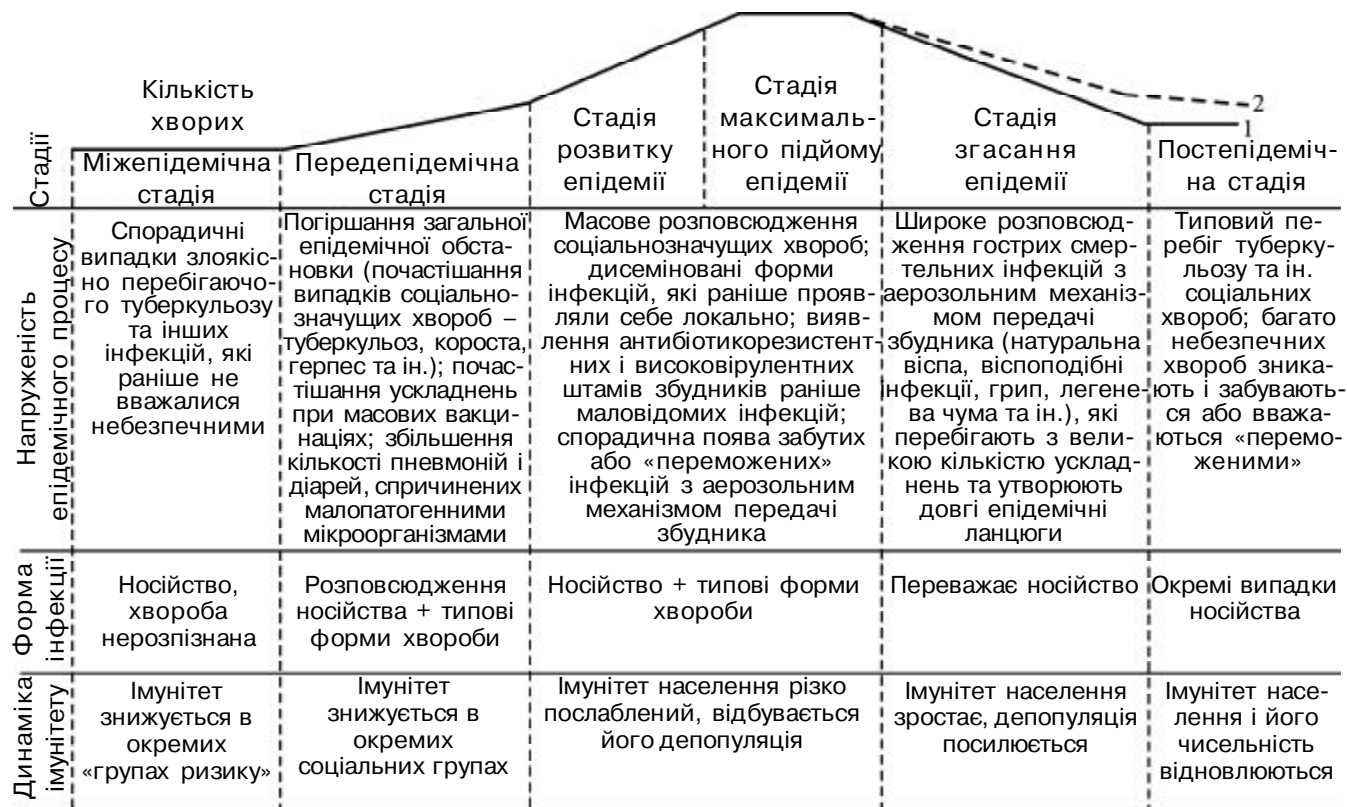


Мал. 7. Схематичне зображення типових періодів епідемічного процесу, спричиненого мікроорганізмом, що використовує першу стратегію паразитизму (за основу узятa схема Бакулова І.А. зі співавт., 1997) [45].

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Відповіді імунної системи людини на ВНО і ВІЛ ефективні, але прямо протилежні за змістом. На відміну від ВНО, проліферація ВІЛ не контролюється Т- і В-клітинною складовою імунної системи. Навпаки, імунна система допомагає вірусу розширити свій ареал за рахунок фагоцитуючих клітин. Інфекційний процес, що викликається таким паразитом, не блокується Т- і В-клітинною складовою імунної системи. Тому він не є циклічним, не

припускає періоду згасання клінічних проявів хвороби і одужання хворого (реконвалесценції). Передача паразита між хазяями відбувається розтягнутим в часі, але завжди реалізованим шляхом – статевим, без якого вид не може розмножуватися. Така стратегія (стратегія другого типу) дає переваги паразитові серед особин нечисленних популяцій хазяїнів, які населяють обширні території (мал. 8).



Мал. 8. Схематичне зображення стадій епідемічного процесу, спричиненого мікроорганізмом, що використовує другу стратегію паразитизму. 1 – крива гальмування пандемії; 2 – крива вимирання *H. sapiens* [46].

У міру розвитку ВІЛ-інфекції фагоцитуючі клітини, що втратили контроль з боку Т- і В-клітинної складової імунної системи, починають відігравати в інфекційному процесі ту ж роль «сміттярів», яку вони відігравали у перших багатоклітинних тварин, що виявляється безліччю млявих інфекційних процесів, званих СНІД-асоційованими. Взаємодія збудників, які їх спричинюють, між собою, з ВІЛ і клітинами імунної системи є специфічною, що простежується, принаймні, на надклітинному, клітинному і генетичному рівнях.

Як приклад *надклітинної* специфічної взаємодії можна навести участь білка SP-A в розвитку ту-

беркульозу, який присутній в бронхоальвеолярній рідині ВІЛ-інфікованих людей, підсилює прикріплення *M. tuberculosis* до альвеолярних макрофагів [47].

Клітинна специфічна взаємодія ілюструється такими прикладами: CDKN1A/p21 – класичний інгібітор G1-фази клітинного циклу – індукується як ВІЛ, так і мікобактеріями, але одночасно він є стимулятором життєвого циклу і ВІЛ і мікобактерій в макрофагальній клітині [48]; індукція *M. avium* – основного активатора транскрипції запальних цитокінів, NF-κB веде до збільшення експресії CCR5 і цитокінів, стимулюючих реплікацію ВІЛ [48,

49]; експресія генів ВІЛ, регульована за допомогою LTR, може бути транскрибована регуляторними генами багатьох ДНК-вірусів; вони ж здатні підвищити чутливість до ВІЛ у CD8⁺ Т-клітин і NK-клітин; «перемкнути» тропність ВІЛ з корецептору CCR5 на корецептор CXCR4 [50, 51].

Дуже складні взаємини між ендогенними і екзогенними ретровірусами *на рівні геному*. Ендогенні ретровіруси і ретроелементи беруть участь у комплементції порушених функцій екзогенних ретровірусів. Окремі HERV-K мають активні відкриті рамки транскрипції зчитування і кодують власну протеазу, ідентичну протеазі ВІЛ. Протеаза HERV-K може комплементувати функцію протеази ВІЛ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які лікуються інгібіторами протеаз, і тим самим значно знизити ефективність таких препаратів [52]. Екзогенні ретровіруси активують ендогенні ретровіруси і ретроелементи. J.J. Goedert et al. (1999) показали посилення експресії генів ендогенного ретровірусу K10 (HERV-K10) у ВІЛ-інфікованих людей і хворих на СНІД і, відповідно, підвищення ризику розвитку у них тестикулярного раку (*testicular cancer*) [53]. ВІЛ індукуює появу вірусних частинок HERV-K(HML-2) у сироватці людини [54, 55].

Отже, інфекційний процес, зумовлений ВІЛ, є багатокомпонентним і не має ніяких механізмів самообмеження. Його складність наростає у міру ослаблення контролю над фагоцитуючими клітинами з боку Т- і В-клітинної складової імунної системи. Щоб відокремити такі процеси від інфекційних процесів, контрольованих Т- і В-клітинною складовою імунної системи, доцільно ввести термін «багатокомпонентний нециклічний інфекційний процес».

Окрему проблему становлять «мовчазні» педіатричні інфекції («*silent pediatric infections*»). За даними Р. Vazquez et al. (2006), суть феномену полягає у виявленні провірусної ДНК ВІЛ у мононуклеарних клітинах крові серонегативних дітей, які народилися від ВІЛ-інфікованих батьків три і більше років тому [56]. Епідемічна небезпека і масштаби розповсюдження феномену неясні. Чи є такий тип перебігу ВІЛ-інфекції абортивним, або це прояв ендогенізації вірусу, чи ще щось інше, стане остаточно ясно тільки через декілька десятиліть, коли вдасться простежити спадкоємство провірусної ДНК ВІЛ у наступних поколіннях людей.

У таблиці 2 представлений короткий порівняльний аналіз біологічних властивостей ВНО і ВІЛ, який показує, що проблема ВІЛ/СНІД-пандемії має принципово інший характер, ніж епідемії

періоду «до ВІЛ», і читачеві доцільно самому собі задати питання: «Чи можемо ми боротися з ВІЛ/СНІД-пандемією за лекалами, розробленими для боротьби з принципово іншими інфекціями?»

Ми ж знов звернемося до досвіду боротьби з натуральною віспою. При всій великій кількості неправди, що оточує антиВІЛ-заходи, найбільш гнітючою є неправда про роль вакцинації в ліквідації натуральної віспи. Гнітючою вона є тому, що легко спростовується шляхом звернення до документів ВООЗ початку 1980-х рр., причому самі ці документи є в медичних бібліотеках, зокрема, у Центральній науковій медичній бібліотеці Московської медичної академії ім. І.М. Сеченова (документ ВООЗ «Глобальная ликвидация оспы. Заключение доклад Глобальной комиссии по удостоверению ликвидации оспы» (Женева, декабрь 1979 г.). – ВОЗ, Женева, 1980. Шифр: ООН ^{19/26}).

Фактично вся стратегія Програми ліквідації натуральної віспи в глобальному масштабі, проголошеної ВООЗ в 1959 р., на її першому етапі зводилася до масової вакцинації населення. Але в реальних умовах ліквідації віспи в країнах, що розвиваються, використання тільки масових щеплень виявилось недостатнім. Наприклад, починаючи з 1962 р. кампанія масової вакцинації в Індії не привела до скільки-небудь помітного зниження захворюваності віспою до 1967 р. Навпаки, через п'ять років після початку національної кампанії з ліквідації віспи в 1962 р. число зареєстрованих випадків в Індії було вище за рівні, що відмічались за будь-який рік після 1958 р. В Індонезії на острові Ява, де охоплення вакцинацією населення перевищувало 90 %, продовжувалася трансмісія віспи [57, 58].

На засіданні наукової групи з ліквідації віспи (жовтень, 1967 р.) експерти розглянули хід виконання як окремих національних програм, так і Програми в цілому із зверненням особливої уваги на фактори негативного впливу на її розвиток. Найбільш істотним було те, що ця наукова група вперше підкреслила важливе значення епідеміологічного нагляду. Епіднагляд став основним компонентом другого етапу Програми у всіх її фазах. Проведення систематичної вакцинації населення почало розглядатися як підтримуючий захід. Досвід ряду країн Західної Африки показав, що введення системи активного епіднагляду дозволяє швидко виявляти спалахи віспи і проводити ефективні заходи з їх обмеження і пригнічення за допомогою екстреної вакцинації населення цих районів. Нова для програми система виявилася ефектив-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

нішою для переривання трансмісії віспи, ніж «поголовна» вакцинація навіть в тих випадках, коли було вакциновано менше половини населення на

конкретній території. З урахуванням цих даних Комітет експертів визначив епіднадгляд як наріжний камінь стратегії ліквідації віспи [57-59].

Таблиця 2

Принципові відмінності біологічних властивостей ВНО і ВІЛ

Властивості	ВНО	ВІЛ
Таксономія	Родина <i>Poxviridae</i>	Родина <i>Retroviridae</i>
Механізм проникнення в організм людини	Повітряно-краплинним шляхом	Статевим, від матері до плоду і через інфіковану кров
Реплікація на початковому етапі інфекційного процесу (первинна віремія)	Переважає в моноцитах/макрофагах	Переважає у фагоцитуючих клітинах (макрофаги, моноцити, дендритні клітини) і Т-хелперах
Перебіг інфекційного процесу	Циклічний монопроцес	Багатокомпонентний нециклічний процес
Розвиток стерильного імунітету	Можливий	Неможливий
Т- і В-клітинні відповіді	Збережені	Порушені
Взаємини з фагоцитуючими клітинами	Паразитичні	Переважає симбіотичні
Основна антигенна детермінанта	Консервативний білок L1. Необхідний для збірки віріону, тому не піддається конформаційним змінам	Консервативний домен V3 глікопротеїну gp120. Належить до структур, що зв'язуються з рецепторами на поверхні макрофагів і Т-хелперів, схильний до конформаційних змін
Роль в інфекційному процесі антитіл до основних антигенних детермінант	Блокують інфекційний процес	Підсилюють інфекційний процес
Феномен «антитілозалежного посилення інфекції»	Не спостерігається	Спостерігається
Феномен «первинного антигенного гріха»	Не спостерігається	Спостерігається
Феномен «інфекційно-еволюційних гойдалок»	Не спостерігається	Спостерігається
Феномен «мовчазної педіатричної інфекції»	Не спостерігається	Спостерігається
Роль комплекменту в інфекційному процесі	Блокує інфекційний процес	Підсилює інфекційний процес
Наявність в геномі людини подібних структур	Немає	Не менше 42 % геному складають ендемічні ретроелементи
Взаємодія із системою АРОВЕС макрофагів і Т-хелперів	Немає	Система підтримує варіанти вірусу з інтактним геном <i>vif</i> (вірулентності)

Крім переоцінки ролі епіднадгляду, зробленою науковою групою в 1967 р. і Комітетом експертів з ліквідації віспи у 1972 р., надзвичайне значення мали рекомендація про необхідність введення оцінки і контролю кожного компоненту Програми і розвиток служби реєстрації і сповіщення про випадки захворювання. Саме контроль за результатами проведеної роботи забезпечив реальну базу для ухвалення правильних рішень. Через рік, у грудні 1979 р., Глобальна комісія з посвідчення ліквідації віспи дійшла до висновку про успішне завершення Програми в глобальному масштабі [57-59].

Тепер погляньмо, що на практиці означає перенесення цього досвіду на боротьбу з ВІЛ-пандемією. Чи можливо це в принципі? Спочатку доведеться багато разів досліджувати складними імунологічними і молекулярно-біологічними методами (а не тільки шляхом огляду санітаром шкірних покривів) населення кожного міста або села на носійство ВІЛ. Потім виявлених ВІЛ-інфікованих жителів ізолювати до кінця їх життя (а не на 5-10 діб, як це робили в осередках натуральної віспи в Індії), і тільки потім населення, що залишилося, багаторазово вакцинувати ВІЛ-вакциною, якщо така раптом буде створена. Чи можна

«вилучити» майже 50 млн ВІЛ-інфікованих людей з епідемічних ланцюжків? Ні. Тоді навіщо «пускати пил в очі» нескінченними розмовами типу: «Ось створимо ВІЛ-вакцину і покінчимо з ВІЛ, як з натуральною віспою»? Не покінчимо! Не покінчимо з ВІЛ/СНІД-пандемією і шляхом її ретельного замовчування, з чим стикаємося нині.

Наведені дані показують необхідність розробки стратегії боротьби з нециклічними багатокомпонентними епідемічними процесами – це унікальне завдання, що не має аналогів в історії медицини. Якою буде ця стратегія, поки можна тільки припускати. Але потрібно припинити недооцінювати і замовчувати проблему ВІЛ/СНІДу, «світ без ВІЛ» залишився в нашому переможному минулому.

Література

20. Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection / [R. Shankarappa, J.B. Margolick, S. Gange et al.] // *J. Virology*. – 1999. – Vol. 73, N 12. – P. 10489-10502.
21. gp120: Biologic aspects of structural features / [P. Poignard, E.O. Saphire, P.W. Parren et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 253-274.
22. Nara P.L. Neutralization of HIV-1: a paradox of humoral proportions / P.L. Nara, R.R. Garrity, J. Goudsmit // *FASEB J.* – 1991. – Vol. 5. – P. 2437-2455.
23. The 1.51-A structure of the poxvirus L1 protein, a target of potent neutralizing antibodies / [Su Hua-Poo, S. Garman, T.J. Allison et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102. – N 12. – 4240-4245.
24. Zwick M.B. gp41: HIV's shy protein / M.B. Zwick, E.O. Saphire, D.R. Burton // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 133-134.
25. Berger E.A. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease / E.A. Berger, P.M. Murphy, J.M. Farber // *Annu. Rev. Immunol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 657-700.
26. Antibody neutralization and escape by HIV-1 / [X. Wei, J.M. Decker, H. Hui et al.] // *Nature*. – 2003. – Vol. 422, N 6929. – P. 307-312.
27. Neutralizing antibody responses drive the evolution of human immunodeficiency virus type 1 envelope during recent HIV infection / [S. Frost, T. Wrin, D.M. Smith et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102, N 51. – P. 18514-18519.
28. Natural feline leukemia virus variant escapes neutralization by a monoclonal antibody via an amino acid change outside the antibody-binding epitope / [K. Nicolaisen-Strauss, H.P.M. Kumar, T. Fitting et al.] // *J. Virol.* – 1987. – Vol. 61. – P. 3410-3415.
29. Topographical rearrangements of visna virus envelope glycoprotein during antigenic drift / [J.S. Stanley, L.M. Bhaduri, O. Narayan et al.] // *J. Virol.* – 1987. – Vol. 61. – P. 1019-1028.
30. Создание и испытание кандидатных вакцин против ВИЧ/СПИДа / [И.Г. Сидорович, О.В. Бурменская, В.А. Гасанов и др.] // Рабочее совещание по рассмотрению итогов выполнения распоряжений Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2007 г. № 1905-р. Сборник докладов и материалов. 17-19 ноября 2010 г., Новосибирск. – Новосибирск, 2010. – С. 33-85.
31. Tirado S.M. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease / S.M. Tirado, K.S. Yoon // *Viral. Immunol.* – 2003. – Vol. 164, N 1. – P. 69-86.
32. Fust G. Enhancing antibodies in HIV infection / G. Fust // *Parasitol.* – 1997. – Vol. 115, Suppl. – S. 127-140.
33. Differential maturation of avidity of IgG antibodies to gp41, p24 and p17 following infection with HIV-1 / [H.I. Thomas, S. Wilson, C.M. O'Tolle et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – Vol. 103. – P. 185-191.
34. Evolution of subtype C HIV-1 Env in a slowly progressing Zambian infant / [H. Zhang, F. Hoffmann, J. He et al.] // *Retrovirology*. – 2005 (<http://www.retrovirology.com/content/2/1/6>).
35. Original antigenic sin responses to influenza viruses / [J.H. Kim, I. Skountzou, R. Compans et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183. – P. 3294-3301.
36. Narayan O. Virus mutation during «slow infection»: temporal development and characterization of mutants of visna virus recovered from sheep / Narayan O., Griffin D.E., Clements J.E. // *J. Gen. Virol.* – 1978. – Vol. 41. – P. 343-352.
37. Kono Y. Serological comparison among various strains of equine infectious anemia virus / Y. Kono, K. Kobayashi, Y. Fukunaga // *Arch. Gesamte Virusforsch.* – 1971. – Vol. 34. – P. 202-208.
38. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody / [Wyatt R., Kwong P.D., Desjardins E. et al.] // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 705-711.
39. Direct interaction of complement factor H with the C1 domain of HIV type 1 glycoprotein 120 / [C. Pinter, A.G. Siccardi, R. Longhi et al.] // *AIDS Res. Hum. Retrovir.* – 1995. – Vol. 11. – P. 577-588.
40. Wahl S. HIV accomplices and adversaries in macrophage infection / S. Wahl, T. Greenwell-Wild, N. Vazquez // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 973-983.
41. Cullen B.G. Role and mechanism of action of the APOBEC3 family of antiretroviral resistance factors / Cullen B.G. // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, N 3. – P. 1067-1076.
42. Unique features of TRIM5alpha among closely related human TRIM family members / [X. Li, B. Gold, C. O'Huigin et al.] // *Virol.* – 2007. – Vol. 360, N 2. – P. 419-433.
43. Kaiser S.M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5alpha antiviral protein / S.M. Kaiser, H.S. Malik, M. Emerman // *Science*. – 2007. – Vol. 316. – P. 1756-1758.
44. Conticello S.G. Evolution of the AID/APOBEC family of polynucleotide (Deoxy)cytidine deaminases / S.G. Conticello, C. Thomas, S. Petersen-Mahrt // *Mol. Biol. Evol.* – 2005. – Vol. 22, N 2. – P. 367-377.
45. Бакулов И.А. Эпизоотология с микробиологией / И.А. Бакулов, В.А. Ведерников, А.Л. Семенихин. – М., 1997. – 334 с.
46. Супотницкий М.В. Эволюционная патология. – М., 2009. – 210 с.
47. Surfactant protein a promotes attachment of Mycobacterium tuberculosis to alveolar macrophages during infection with human immunodeficiency virus / [J.F. Downing, R. Pasula, J.R. Wright et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92, N 11. – P. 4848-4852.
48. Human Immunodeficiency virus type 1-induced macrophage gene expression includes the p21 gene, a target for viral regulation / [N. Vazquez, T. Greenwell-Wild, N.J. Marinos et al.] // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79, N 7. – P. 4479-4491.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

49. Viral and host cofactors facilitate HIV-1 replication in macrophages / [S. Wahl, T. Greenwell-Wild, Gang Peng et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2003. – Vol. 74. – P. 726-735.

50. Urnovitz H. Human endogenous retroviruses: nature, occurrence, and clinical implications in human disease / H. Urnovitz, W. Murphy // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – Vol. 9, N 1. – P. 72-99.

51. Human herpesvirus 6A accelerates AIDS progression in macaques / [P. Lusso, R.W. Crowley, M.S. Malnati et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104, N. 12. – P. 5067-5072.

52. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 containing HERV-K protease / [M. Padow, L. Lai, R.J. Fisher et al.] // AIDS Res. Hum. Retrovir. – 2000. – Vol. 16, N 18. – P. 1973-1980.

53. High prevalence of antibodies against HERV-K10 in patients with testicular cancer but not with AIDS / [J.J. Goedert, M. Sauter, L.P. Jacobson et al.] // Canc. Epidemiol., Biomark. & Prevent. – 1999. – Vol. 8. – P. 293-296.

54. Detection of HERV-K(HML-2) viral RNA in plasma of HIV type 1-infected individuals / [R. Contreras-Galindo, M.H. Kaplan, D.M. Markovitz et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2006. – Vol. 22, N 10. – P. 979-984.

55. HIV-1 infection increases expression of human endogenous retroviruses type K (HERV-K) in vitro / [R. Contreras-Galindo, P. Lopes, R. Veles et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2007. – Vol. 23, N 1. – P. 116-122.

56. Human Immunodeficiency virus type 1 in seronegative infants born to HIV-1-infected mothers / [P. Vazquez, S. Basualdo, G. Reyes-Teran et al.] // Virol. J. – 2006. – Vol. 3, N 52 (<http://www.virologyj.com/content/3/1/52>).

57. Глобальная ликвидация оспы. Заключительный доклад Глобальной комиссии по удостоверению ликвидации оспы (Женева, декабрь 1979 г.). – ВОЗ, Женева, 1980.

58. Маренникова С.С. Патогенные для человека ортопокс-вирусы / С.С. Маренникова, С.Н. Щелкунов. – М., 1998. – 262 с.

59. Хендерсон Д.А. Победа всего человечества / Д.А. Хендерсон // Здоровье мира. – 1980. – Май. – С. 3-5.

WHY WE CAN NOT FIGHT HIV/AIDS PANDEMIC

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.

© Андрейчин М.А., Ніколов В.В., Копча В.С., Ничик Н.А., 2012
УДК 616.995.7-056.76

М.А. Андрейчин, В.В. Ніколов, В.С. Копча, Н.А. Ничик

СІМЕЙНИЙ СПАЛАХ ЦЕРАТОФІЛЬОЗУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Описано сімейний спалах цератофільозу, діагностованого на підставі характерних клініко-епідеміологічних та епізоотологічних даних і терапії *ex juvantibus* відповідними засобами. Вказано на труднощі розпізнавання цієї недуги через недостатню обізнаність лікарів і відсутність діагностичної бази.

Ключові слова: цератофільоз, захворювання людей, лікування.

Дерматофіліази (*dermatophilias*) – ентомози, які спричиняються блохами і характеризуються розвитком дерматозу. Найважливіші з них – пулікоз, саркопсильоз та цератофільоз.

Пулікоз (*pulicosis*) – ентомоз, який проявляється ураженням шкіри, що спричинене укусами людської блохи (*Pulex irritans*) і характеризується виникненням пекучих, сверблячих петехіальних висипань на місці укусів, оточених вінчиком еритеми.

Саркопсильоз, або тунгіоз (*Sarcopsyllosis*, *Tungiasis*, також відомий як «*Nigua*», «*Pio and bicho de pie*», «*Pique*») – тропічна паразитарна хвороба, яка викликається самками бліх (*Tunga trimamillata*), характеризується свербінням і болями в уражених ділянках шкіри, утворенням масивного запального інфільтрату в місці проникнення паразита.

Цератофільоз (*Ceratophyllosis*) – ентомоз, спричинений укусами бліх роду *Ceratophyllus* (*Ceratophyllus columbae*, *Ceratophyllus gallinae*, *Ceratophyllus garei*), характеризується дерматитом з вираженим болючим шкірним свербінням і дискомфортом [1].

Багато видів бліх активно нападають на людину, зумовлюючи при цьому механічну і токсичну дію (виділяючи в ранку свою слину, що містить гемолітичні токсини). Чутливість до укусів бліх може бути різною – від мінімальної до різкої [2, 3]. Після укусу блохи з'являється свербляча біла або червона пляма, нерідко пухир з точковою геморагією в центрі, які зберігаються протягом доби чи навіть довше. При множинних укусах велика кількість геморагій може симулювати пурпуру. Іноді висипання бувають згрупованими. Загальний стан зазвичай не порушується. При множинних укусах у дітей можуть виникати короткочасні загальні прояви (збудження, неспокій, субфебрилітет, астматичне дихання, пронос) [4].

У людей з підвищеною збудливістю, а також у схильних до алергічних реакцій, нерідко по всьому тілу з'являється уртикарна висипка, що часто нагадує кропив'янку. Багаторазове розчісування часто призводить до вторинного інфікування і утворення пустул чи виразок, розвитку фурункулів і навіть абсцесів [5].

Відомі випадки паразитування у людини бліх голубів *Ceratophyllus columbae* та курей *Ceratophyllus gallinae*. Якщо поряд з людьми є скупчення заражених птахів, блохи кусають і людей.

У нашій практиці трапився такий сімейний спалах.

У клініку інфекційних хвороб звернулася сім'я з чотирьох осіб (чоловік Х., 82 р., його дружина М., 81 р., і два сини, відповідно Р., 52 р., і П., 55 р.). Сімейна пара проживає в селі, в одному з районів Тернопільської області, а їх діти – у Тернополі та у Львові. За даними епідеміологічного анамнезу, наприкінці літа 2011 р., після прибирання в курнику, де утримувалися кури, які хворіли на невідомі захворювання (кволість, скуйовджене пір'я, схуднення). Місцевий ветеринар діагностував масивне ураження кур блохами і здійснив дезінфекційні заходи. У господаря раптово з'явився інтенсивний свербіж, спочатку на голові, на 2-й день почала свербіти ще й шия, а далі – все тіло. Свербіж був настільки інтенсивним, що призвів до безсоння. Через декілька днів ті ж скарги виникли й у дружини. У той же час жінка помітила дрібних комах, які стрибали по одягу чоловіка та по ліжковій білизні. На вихідні дні до батьків приїхали сини, вони спали в одній кімнаті з батьками. Наступного дня вони теж почали скаржитися на нестерпний свербіж, який посилювався ночами. Так тривало декілька місяців. Постраждалі зверталися до дерматологів та інфекціоністів, виставлялися різні діагнози – сенільний пруритус, алергія, дерматит. Відповідно призначалося лікування антигістамінними препаратами і локальним глюкокортикостероїдом у вигляді мазі. Ефекту не було.

У відчаї пацієнти звернулися на кафедру інфекційних хвороб. Усі вони скаржились на нестерпний свербіж шкірних покривів, особливо вночі, безсоння, дратливість. Об'єктивно виявлено безліч ескоріацій і сухість шкіри, поодинокі геморагії. Виставлено діагноз цератофільоз, підставою для якого стали:

- наявність безпосереднього контакту з курми (контамінація);

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- зв'язок між появою скарг у пацієнтів і контактом їх з курми у часі, який чітко простежується;
- наявність скарг на сильний свербіж, який посилюється вночі;
- велика кількість екскоріацій і геморагії без наявності інших супутніх висипань.

Було призначено комплексне лікування. Місцево – 5 % розчин ефірного масла м'яти в 70 % розчині етилового спирту (зменшує свербіж і має репелентну дію) протягом 10 діб, 15 % лінімент бензил бензоату протягом 3 діб. На 4-у добу миття тіла з ланоліновим милом. Крім того, рекомендовано кларитин по 10 мг/добу протягом 10 діб; барбовал по 10 крапель вранці і в обід, а увечері – по 15 крапель.

Після закінчення курсу лікування рекомендували догляд за шкірою – миття з використанням ланолінового мила та втирання в суху шкіру ланолінового крему, користування репелентами при роботі з птицею.

Згідно з нашими рекомендаціями, паралельно з лікуванням пацієнти випрали і випрасували одяг, всю постільну білизну, матраци. Ветеринарною службою здійснено дезінсекцію у курнику.

Протягом лікування ми провели три контрольні огляди – на 4-й, 7-й і 11-й день. Через 4 дні свербіж та кількість екскоріацій суттєво зменшилися. При другому контрольному огляді хворі зазначили, що свербіж їх практично перестав турбувати, а сліди екскоріацій були ледь помітні. При третьому контрольному огляді скарг не було, а об'єктивно шкірний покрив був повністю відновлений.

Література

1. Захваткин Ю. А. Курс общей энтомологии – М.: Колос, 2001. – 376 с.
2. Лолор Г. Аллергия к ядам насекомых / Лолор Г., Фишер Т., Адельман Д. // В кн. Клиническая иммунология и аллергия – М.: Практика, 2000. – 476 с.
3. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical finding and results of venom immunotherapy in ten patients / Fricker M., Helbling A., Schwartz L., Muller U. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1997. – Vol. 100, N 1. – P. 11-15.
4. Toxic reaction induced by Hymenoptera stings / Nittner-Marszalska M., Malolepszy J., Mlynarczewski A., Niedziolka A. // Pol. Arch. Med. Wewn. – 1998. – Vol. 100, N 3. – P. 252-256.
5. Шве́ц С.М. Аллергические реакции на яд жалящих насекомых // Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 3. – С. 9-18.

DOMESTIC OUTBREAK OF CERATOPHYLLOSIS

M.A. Andreychyn, V.V. Nikolov, V.S. Kopcha, N.A. Nyhyk
SUMMARY. *The domestic case of ceratophyllosis is described, it is diagnosed ex juvantibus. It is indicated on difficulties of diagnostics through insufficient knowledge of doctors and absence of diagnostic base.*
Key words: ceratophyllosis, disease of people.

Отримано 15.05.2012 р.



Шановні колеги!

ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ

всеукраїнський науково-практичний медичний журнал, що регулярно видається вже 17-й рік. У кожному номері часопису: передова стаття, оригінальні дослідження, огляди і лекції, дискусії та роздуми, накази МОЗ, методичні матеріали, короткі повідомлення та випадки з практики, інформація про нові лікувальні препарати та методи діагностики, ювілеї і події, рецензії. Журнал адресується для науковців, інфекціоністів, сімейних лікарів, лікарів-лаборантів, інших практикуючих лікарів, а також працівників санітарно-епідеміологічної служби.

Передплатний індекс 22868. Ціна на 3 міс. (один номер) – 38 грн 24 коп., на 6 міс. – 76 грн 48 коп., на 12 міс. – 152 грн 96 коп. Передплата приймається у кожному поштовому відділенні України.

Видавництво «Укрмедкнига»

© Колектив авторів, 2012
УДК 61(092)

ДО ЮВІЛЕЮ ПРОФЕСОРА НАТАЛІ АВРУМІВНИ ВАСИЛЬЄВОЇ



У травні цього року відсвяткувала славний ювілей відома вчена-інфекціоніст, педагог, професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук Наталя Аврумівна Васильєва.

Народилася Наталя Аврумівна в м. Єлань Волгоградської області Російської Федерації у 1942 р. Дитинство провела в Туркменії. Після закінчення з відзнакою Ленінградського педіатричного медичного інституту Н.А. Васильєва три роки працювала завідуючою дитячим відділенням Нестерівської ЦРЛ Калінінградської області, а далі – у 1968-1970 рр. – навчалася в клінічній ординатурі в Ленінградському науково-дослідному інституті дитячих інфекцій, де розпочала свою наукову діяльність. У 1971 р. захистила кандидатську дисертацію на тему: «К вопросу о диагностической ценности энзимов с разной внутриклеточной локализацией при инфекционном гепатите у детей (в остром периоде, при хроническом течении и диспансерном наблюдении)» (наукові керівники проф. І.В. Гользанд та І.О. Дашкевич).

Протягом 1970-1972 рр. працювала лікарем-педіатром в системі медичної служби Південної залізниці (Харків) у дитячій залізничній лікарні, а згодом – у дитячому відділенні Основ'янської лікарні.

Подальша трудова і наукова діяльність Н.А. Васильєвої пов'язана з Тернопіллям. З 1972 р. вона працювала асистентом на кафедрі інфекційних хвороб та епідеміології Тернопільського медичного інституту, з 2002 р. – доцентом. У 2002 р. Наталя Аврумівна захистила докторську дисертацію «Клініко-патогенетична і епідеміологічна характеристика тяжких форм лептоспірозу та

удосконалення лікування» (науковий консультант проф. М.А. Андрейчин). Відтак з 2005 р. Наталя Аврумівна є професором кафедри.

Широка палітра наукових інтересів Н.А. Васильєвої. Вагомий внесок нею зроблено у вивчення нез'ясованих ланок патогенезу лептоспірозу, підвищення ефективності лікування хворих на цю недугу за рахунок застосування специфічного гомологічного імуноглобуліну, у розробці якого вона брала безпосередню участь. Важливим напрямком наукової діяльності Н.А. Васильєвої є удосконалення діагностики TORCH-інфекцій у вагітних і тактики їх ведення. Цінні дослідження проведені Наталею Аврумівною і стосовно діагностики й лікування хворих на лямбліоз, оперізувальний герпес, ехінококоз, ерсиніози, гострі респіраторні вірусні інфекції та грип.

Наукові здобутки Н.А. Васильєвої широко висвітлені у наукових публікаціях. Вона є автором і співавтором понад 280 наукових і навчально-методичних праць, у тому числі 9 винаходів, посібника «Інфекційні хвороби у загальній практиці та сімейній медицині» (1992, 1996, 2007), «Довідника фельдшера» (1997), навчального посібника «Медицина дитинства» (1999), підручника «Фармакотерапія» (2010), монографії «Перинатальні інфекції» (2011). Ювілярка є членом редколегії науково-практичного медичного журналу «Інфекційні хвороби», у редагуванні якого бере найактивнішу участь; збірників науково-практичних конференцій і з'їздів Асоціації інфекціоністів України.

Н.А. Васильєва – досвідчений педагог, яка багато років навчає і передає свій багатий досвід студентам медичного, фармацевтичного, стоматологічного факультетів, а також інтернам і курсантам ФПО, чуйний наставник і вихователь молодшої зміни. Вона систематично оновлює методичне забезпечення для практичних занять, контролю знань студентів (системи Modul, Moodle), у тому числі для дистанційного навчання; у своїх лекціях використовує нові дані щодо патогенезу, діагностики і лікування інфекційних хвороб. Багато років Н.А. Васильєва плідно керує роботою студентського наукового гуртка.

Н.А. Васильєва – не лише видатний науковець і педагог, але й досвідчений лікар-клініцист, має вищу категорію за фахом «інфекційні хвороби» (1989 р.). Багато років плідно працює обласний протитоксоплазмозний центр (зараз - центр TORCH-інфекцій), який вона

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

очолює. Клінічні обходи ювілярки приносять користь не тільки пацієнтам, але є й доброю школою як для молодих, так і досвідчених лікарів. Вона брала активну участь у боротьбі з інфекційними хворобами у Таджикистані (1987), у ліквідації спалаху холери в Миколаївській області (1994). Н.А. Васильєва володіє широкою ерудицією та творчою ініціативою, добре розуміє завдання сучасної медицини, віддає багато зусиль для її прогресу, впровадження у практику нових методів діагностики інфекційних хвороб і лікування хворих, є консультантом територіального центру екстреної медичної допомоги. За видатні заслуги у боротьбі з інфекційними хворобами Н.А. Васильєва неодноразово нагороджувалась грамотами Асоціації інфекціоністів України, грамотою УОЗ Тернопільської облдержадміністрації.

Завдяки високому професійному рівню, людяності й доброзичливості у стосунках, життєрадісності та оптимізму, великій душевній красі Н.А. Васильєва користується заслуженою шаною серед численних друзів, колег та учнів.

У день славного ювілею щиро бажаємо ювілярці міцного здоров'я, творчої наснаги, невичерпної енергії, нових здобутків.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
колектив кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами
Тернопільського державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського.*

Отримано 29.05.2012 р.

© Колектив авторів, 2012
УДК 61(092)

ДО 60-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ТА 35-РІЧЧЯ НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ПРОФЕСОРА СЕРГІЯ ІВАНОВИЧА КЛИМНЮКА



18 березня 2012 р. виповнилось 60 років від дня народження завідувача кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктора медичних наук, професора Сергія Івановича Климнюка.

Свій науковий шлях Сергій Іванович розпочав 1969 року, ставши студентом лікувального факультету

Тернопільського медичного інституту, який закінчив з відзнакою 1976 р. За пропозицією тодішнього проректора з наукової роботи, завідувача кафедри мікробіології, вірусології та імунології, професора Івана Олександровича Ситника, який став його ідейним та науковим вчителем, вступив до аспірантури з мікробіології. Під його керівництвом виконав та успішно захистив у Мінську кандидатську дисертацію «Комбінована дія антибіотиків-аміноглікозидів і жовчних кислот на стафілококи».

Впродовж багатьох років Сергій Іванович працює на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології: спочатку на посаді асистента (1979-1985 рр.), потім – старшого викладача (1985-1993 рр.) та доцента (1993-1994 рр.). Протягом дев'яти років Климнюк С.І. був ученим секретарем вченої ради Тернопільського медичного інституту.

«Мікробна екологія шкіри людини в різні вікові періоди в нормі та при патології» – такою була тема докторської дисертації, яку Сергій Іванович захистив 1994 р. в Українському державному медичному університеті імені О.О. Богомольця (сьогодні Національний медич-

ний університет імені О.О. Богомольця) у Києві. Того ж року він очолив кафедру мікробіології, вірусології та імунології. Впродовж 4 років (2001-2004 рр.) працював на посаді проректора з міжнародних зв'язків.

Колектив кафедри мікробіології, вірусології та імунології, очолюваної С.І. Климнюком, наполегливо працює над вивченням актуальних наукових проблем екології мікроорганізмів при різних патологічних станах, застосуванням пробіотиків у медицині, комбінованої дії антибіотиків. Ним підготовлено шість кандидатів наук, під його керівництвом виконується одна докторська і чотири кандидатські дисертації. Нещодавно талановитий вчений побував з робочою поїздкою у Центральному науково-дослідному інституті епідеміології Росспоживнагляду Російської Федерації, в Московському НДІ епідеміології й мікробіології ім. Г.Н. Габричевського, а також пройшов стажування в Університетській клініці Відня Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien (Австрія).

Сергій Іванович Климнюк – автор та співавтор понад 200 наукових праць, у тому числі 8 патентів та авторських свідоцтв, підручника для студентів медичних ВНЗ III-IV рівнів акредитації «Мікробіологія, вірусологія та імунологія» за редакцією академіка В.П. Широбокова. Ця книга побачила світ наприкінці минулого року. В науковому доробку Сергія Івановича є також підручник «Практична мікробіологія», який написав у співавторстві з академіком В.П. Широбоковим, професором І.О. Ситником та доцентом М.С. Творком. Сергій Іванович також один із співавторів першого в Україні навчального компакт-диску з мікробіології, вірусології та імунології. Автор підручника «Мікробіологія, вірусологія, імунологія» для студентів медичних коледжів і двох посібників:

«Рациональна антибиотикотерапия» (написаний у співавторстві з професором К.А. Посоховою) та «Основы иммунологии» (у співавторстві з доцентами М.С. Творком та Н.І. Ткачук).

Проф. С.І. Климнюк – талановитий лектор і педагог, вчитель студентів і молодих науковців. Його лекції завжди мають проблемний характер, пробуджують у студентів бажання вчитись і шукати відповіді на складні питання мікробіологічної науки. Лекційний матеріал насичений сучасними даними про мікробіологічний світ, чудовою мультимедійною і поетичною презентацією.

Сергій Іванович Климнюк успішно поєднує плідну науково-педагогічну та організаційну роботу. Він є членом редакційної колегії журналів «Інфекційні хвороби», «Вісник наукових досліджень», редакційної ради «Мікробіологічного журналу», головою Тернопільського філіалу Товариства мікробіологів України ім. С.М. Виноградського, членом вченої ради ТДМУ. У 1996 р. професора С.І. Климнюка обрано академіком Міжнародної академії інтегративної антропології.

За сумлінну працю С.І. Климнюка нагороджено грамотами Тернопільської обласної ради.

Щиро бажаємо ювіляру міцного здоров'я, щастя, творчої наснаги, подальших успіхів на шляху розвитку мікробіологічної та медичної науки на довгі роки.

*Редакція журналу «Інфекційні хвороби»,
колектив кафедри мікробіології,
вірусології та імунології ТДМУ
ім. І.Я. Горбачевського.*

Отримано 17.03.2012 р.

ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ» ПРОСИМО ДОТРИМУВАТИСЬ НАСТУПНИХ ВИМОГ

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів. Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові (обов'язково українською мовою), посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора, його E-mail, 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