

ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ И ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ЭНТЕРОВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

С.И. Доан, А.И. Савчук, В.Р. Гайдей

Резюме. Установлена тенденция увеличения частоты выделения энтеровирусов от больных серозными менингитами и повышение удельного веса нетипированных энтеровирусов, изолированных от больных с инфекционной патологией и от здоровых лиц. Обоснованы мероприятия по усовершенствованию эпидемиологического надзора.

Ключевые слова: энтеровирусы, эпидемический процесс, эпидемиологический надзор.

EPIDEMIC SITUATION AND IMPROVEMENT OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE FOR ENTEROVIRUS INFECTIONS

S.I. Doan, A.I. Savchuk, V.R. Haydey

Summary. The tendency of increasing frequency of enteroviruses isolation from patients with serous meningitis and increase in the proportion of typed enteroviruses isolated from patients with infectious disease and from healthy individuals has been established. Measures of epidemiological surveillance improvement have been scientifically grounded.

Key words: enteroviruses, epidemic process, epidemiological surveillance.

УДК 616.995.132.8-02:576.899.742.1]-06:616.2]-053.2-07-092

НОВІ ПІДХОДИ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ГРУПИ РИЗИКУ ЗА ТОКСОКАРОЗНОЮ ІНВАЗІЄЮ ДІТЕЙ З РЕКУРЕНТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ

О.А. Дралова, О.В. Усачова

Резюме. В статті на підставі аналізу особливостей перебігу клініки та лабораторних даних рекурентних захворювань дихальної системи запропоновані нові підходи до визначення групи ризику за токсокарозою інвазією у дітей.

Ключові слова: токсокарозна інвазія, діти, ураження дихальної системи, клініка, діагностика.

Паразитарні хвороби за розповсюдженням займають третє місце в світі. Особливий інтерес серед тканинних гельмінтозів представляє токсокароз – паразитарне захворювання, що спричиняється міграцією личинок аскарид собак (*Toxocara canis*) в різних органах і тканинах людини, що характеризується тривалим рецидивуючим перебігом і поліорганними ураженнями алергічної природи [3, 5]. Одним з частих проявів вісцерального токсокарозу є ураження дихальної системи (у 20–50% хворих). Виразність

цього ураження може бути від легких катаральних явищ до тяжких проявів бронхообструкції та пневмонії. Особливо тяжкі прояви ураження дихальної системи відбуваються у дітей раннього віку [1, 2, 6, 14].

При дослідженні реактивності бронхів у хворих з токсокарозом з використанням метахолінового тесту було показано, що у всіх хворих на токсокароз порогові дози метахоліну були значно нижчі, аніж у здорових людей. У хворих на токсокароз з легенеvim синдромом визначається гіперреактивність бронхів до фізіологічного розчину [10].

Таким чином, хворі на токсокароз мають гіперреактивність бронхів, при цьому, формування стійкого бронхообструктивного синдрому у пацієнтів з токсокарозою інвазією відмічається, насамперед, у тих, хто має схильність до алергічних захворювань. Також, для токсокарозу характерним є розвиток імуносупресії. Тривала масивна інвазія може призводити до виникнення імунодефіцитних захворювань [8, 11, 13, 15]. Все це призводить до рекурентного перебігу захворювань дихальної системи. При цьому, токсокароз – це кероване захворювання, своєчасне виявлення та лікування якого призводять до припинення рецидивування респіраторної патології. Тому дуже важливим є своєчасно запідозрити таку інвазію.

На підставі аналізу багаточисельних спостережень за хворими на токсокароз, опублікованих світовою літературою, запропонована таблиця діагностичних цінностей клінічних та лабораторних показників при токсокарозі (Glickman L.T., Schantz P.M., 1979 р.) по балах. Діагноз токсокарозу вважається обґрунтованим, якщо поєднання симптомів та показників перевищує 12 балів. При отриманні суми балів більш ніж 12, хворі повинні бути обстежені серологічними методами [10].

Найбільш стабільною лабораторною ознакою токсокарозу більшість науковців визначають гіпереозинофілію периферичної крові [2, 9]. Відносний рівень еозинофілії може коливатися у широких межах, досягаючи іноді 70–80% та більше. Також може реєструватися так-звана безсимптомна еозинофілія крові, при якій клінічні прояви інвазії відсутні, але виявляються антитіла до антигенів *T.canis* [7, 11, 12]. За даними інших вчених, гіпереозинофілія не є обов'язковим симптомом токсокарозу і не завжди реєструється, що може "заплутати" лікаря [4, 8]. Деякі вчені відмічають пряму кореляцію між тяжкістю клінічних проявів інвазії та рівнем еозинофілії, гіперлейкоцитозом периферичної крові. Проте дані щодо частоти реєстрації і патогенетичного значення як еозинофілії так і лейкоцитозу суперечливі [6, 10].

Отже, висока ймовірність ураження дихальної системи при токсокарозі та наявність труднощів визначення групи ризику за такою інвазією спонукали нас на виконання цієї роботи.

Мета дослідження: удосконалити підходи до визначення групи ризику за токсикарною інвазією дітей з рекурентними захворюваннями дихальної системи на підставі аналізу особливостей клініки та лабораторних даних.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням було 50 дітей віком від 1 до 17 років (середній вік – (10 ± 5) років) з рекурентним перебігом захворювань дихальної системи. Серед клінічних проявів ураження дихальної системи на момент обстеження були: обструктивний бронхіт (50%), бронхіальна астма (30%), пневмонія (10%) та ларинготрахеїт (10%). Всі пацієнти були обстежені на наявність антитіл до токсокар в їх сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА). На підставі такого обстеження нами була виділена основна група (1-а група), до складу якої увійшли 20 дітей, що мають ураження дихальної системи та інфіковані *Toxocara canis* (*T. canis*), та група порівняння, яку склали 30 пацієнтів з ураженням дихальної системи, серонегативні до *T. canis* (2-а група). Дітям двох груп було проведено загальноприйняте клінічне та лабораторне обстеження крові. У групах пацієнти були репрезентативні за віком та статтю.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмних пакетів STATISTIKAv. 6.1 (SNANSOFT), із застосуванням непараметричних методів, де центральна тенденція та варіація показників позначалися як $Me(Q_{25}-Q_{75})$, де Me – медіана, а Q_{25} та Q_{75} – верхній та нижній квантилі відповідно. Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна-Уїтні, Хи-квадрат Макнемара. За допомогою багатофакторного дискримінантного аналізу, обчислювали Лямбду Уїлксата виділяли найбільш інформативні симптоми, для яких рівень значимості за F -критерієм Фішера $p < 0,05$. В подальшому обраховували коефіцієнти для відповідних симптомів та формували лінійну дискримінантну функцію для групи пацієнтів інфікованих *T. canis* ($ЛДФ_1$) та ні ($ЛДФ_2$). Для проведення диференційної діагностики між формами хвороби в кожному з отриманих формул слід підставити закодовані інформативні ознаки, які мають місце у конкретного хворого, обчислити їх та порівняти отримані результати. Оцінка найбільш вірогідного віднесення хворого до певної групи проводиться за результатами такого порівняння і, якщо $ЛДФ_2 > ЛДФ_1$ – пацієнта слід віднести до групи з низькою ймовірністю токсикарною інвазією, а при $ЛДФ_2 < ЛДФ_1$ – з високою.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі клінічного перебігу епізоду захворювання дихальної системи (таблиця 2) у дітей двох груп нами було виявлено, що підвищення

температури тіла достовірно частіше відмічалось у інфікованих *T. canis* пацієнтів (у 8 (40%) дітей 1-ї групи та у 8 (26,6%) – 2-ї групи, ($p < 0,05$)). При цьому, і тривалість лихоманки була довшою у серопозитивних до *T. canis* пацієнтів (від 3 до 10, в середньому $3,8 \pm 4,8$ днів), проти не інфікованих (2–7, ($2,8 \pm 3,8$) днів). При об'єктивному огляді нами було засвідчено наявність задишки у 6 (30%) дітей першої групи та у 2 (6,6%) – другої. Проте, згодом з'ясувалось, що ознаки дихальної недостатності раніше реєструвались у 4 (20%) хворих, як серопозитивних до *T. canis*, так і серонегативних (13,3%). При цьому, у дітей першої групи, при аускультатії легень, довше вислуховувалось жорстке дихання, з сухими та вологими хрипами. Зазначимо, що епізоди бронхообструктивного синдрому у хворих 1-ї групи відмічались, в середньому, до 5-6 разів на рік, у дітей 2-ї групи – до 4. Збільшення периферичних лімфатичних вузлів відмічалось майже з однаковою частотою в групах порівняння. Проте, екзантему було відмічено тільки у 2 (6,6%) дітей, серонегативних до *T. canis*.

Гепатомегалія реєструвалась лише у інфікованих *T. canis* (у 4 (20%) пацієнтів), що відноситься і до спленомегалії (у 2 (10%) хворих тієї ж групи). У дітей, серопозитивних до *T. canis* захворювання мало тривалий перебіг, одужання відмічалось на другому-третьому тижні лікування, при цьому, пацієнти без токсокарозу мали більш легкий перебіг захворювання, яке закінчувалось одужанням на першому тижні лікування.

Таблиця 2

Основні клінічні прояви захворювання у дітей двох груп спостереження

Клінічний симптом	Серопозитивні до <i>T. canis</i> (n=20)	Серонегативні до <i>T. canis</i> (n=30)	Chi-квадрат Макнемара
Лихоманка	8*	8*	$p = ,017^*$
Задишка	6*	2*	$p = ,000^*$
Дихальна недостатність	4*	4*	$p = ,001^*$
Лімфаденопатія	7*	9*	$p = ,140^*$
Екзантема	0	2	–
Гепатомегалія	4*	0*	$p = ,001^*$
Спленомегалія	2	0	–

Примітка: * – $p < 0,05$ між групою 1 та 2 за показником Chi-квадрат Макнемара

При аналізі результатів загальноклінічного лабораторного обстеження пацієнтів двох груп нами були виявлені певні відмінності.

Як видно з таблиці 3, у інфікованих *T. canis* дітей з ураженням дихальної системи частіше відмічались «запальні» зрушення з боку периферичної

крові, а саме: достовірно вища кількість лейкоцитів ($10,2 (9,0-12,0) \times 10^9/\text{л}$), прискорення ШОЕ ($17,0 (9,0-20,0)$ мм/год, $p < 0,05$), та тенденція до збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів ($9,0 (8,0-15,0)\%$), ніж у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$).

Також у дітей 1-ї групи відмічалася тенденція до зниження рівня гемоглобіну, ніж у пацієнтів групи порівняння, хоча цей показник і утримувався в межах референтних значень ($121,0 (108,0-128,0)$ г/л, проти $136,5 (124,0-145,0)$ г/л у пацієнтів 2-ї групи, відповідно; ($p < 0,05$)). При цьому очікуваних достовірних змін з боку відсотку еозинофілів – клітин, які відіграють провідну роль у протипаразитарному захисті, нами відмічено не було.

Таблиця 3

Особливості показників загального аналізу крові дітей груп спостереження (Me (Q₂₅-Q₇₅))

№ п/п	Показник	Серопозитивні до T. canis (n=20)	Серонегативні до T. canis (n=30)	P (U)
1	лейкоцити, $10^9/\text{л}$	10,2 (9,0–12,0)*	7,0 (5,5-9,3)	0,001*
2	ШОЕ, мм/год	17,0 (9,0–20,0)*	10,0 (7,0-14,0)	0,03*
3	еозинофіли, %	3,0 (1,0–4,0)	1,5 (0-4,0)	0,19
4	паличкоядерні нейтрофіли, %	9,0 (8,0–15,0)	8,5 (4,0-14,0)	0,09
5	гемоглобін, г/л	121,0 (108,0–128,0)*	136,5 (124,0-145,0)	0,003*

Примітка: * – $p < 0,05$ між групою 1 та 2 за показником Манна-Уїтні.

Для полегшення та об'єктивізації визначення групи ризику за токсокарознаю інвазією серед дітей з рекурентними захворюваннями дихальної системи ми застосовували багатофакторний дискримінантний аналіз.

В таблиці 4 наведені підходи до кодування вираженості основних даних об'єктивного огляду та лабораторних зрушень у загальному аналізі крові дітей, з рекурентними захворюваннями дихальної системи серопозитивних та серонегативних до T. canis, які піддавалися дослідженню.

Проведений аналіз дозволив виділити симптоми, інформативні щодо диференційної діагностики токсокарознаю інвазії при ураженні дихальної системи у дітей з рівнем значимості $p < 0,001$ та 100% вкладом в дисперсію, які разом із Лямбдою Уїлкса та коефіцієнтом розрахунку наведені в таблиці 5.

Таблиця 4

Підходи до кодування симптомів у пацієнтів груп спостереження

Симптом	Найменування симптому	Ступінь виразності симптому та їх код
X ₁	Вік хворого	1 : 1–3 роки; 2 : 4–6 роки; 3 : 7–12 років; 4 : 13–18 років.
X ₂	Температура	1 – нормотермія; 2 – субфебрильна; 3 – фебрильна.
X ₃	Збільшення периферичних лімфатичних вузлів	1 – відсутні; 2 – присутні.
X ₄	Екзантема	1 – відсутня; 2 – присутня.
X ₅	Дихальна недостатність (ДН)	1 – відсутня; 2 – ДН 1ступеня; 3 – ДН 2 ступеня.
X ₆	Збільшення печінки	1 – відсутнє; 2 – присутнє.
X ₇	Збільшення селезінки	1 – відсутнє; 2 – присутнє.
X ₈	Гемоглобин, г/л	1 – норма; 2 – анемія легкого ступеня; 3 – анемія середнього ступеня.
X ₉	Лейкоцити, 10 ⁹	1 – норма; 2 – 9–20; 3 – >20.
X ₁₀	ШОЕ, мм/г	1-норма; 2 – 15–30; 3 >30.
X ₁₁	Еозинофіли,%	1 – норма; 2 – 6–12; 3 – >12.
X ₁₂	Паличкоядерні нейтрофіли,%	1 – норма; 2 – 7–14; 3 – >14.

Як видно з таблиці, значущими щодо інфікування *T. canis* при ураженні дихальної системи стали: екзантема, дихальна недостатність, гепатомегалія, а також збільшення ШОЕ. При цьому, не мали достатньої інформативності: вік хворого, температурні реакції організму, збільшення периферичних лімфатичних вузлів, спленомегалія, а також певні зміни у периферичному аналізі крові, а саме: рівень гемоглобіну, кількості лейкоцитів, еозинофілів та паличкоядерних нейтрофілів.

Симптоми, інформативні щодо диференційної діагностики ураження дихальної системи на тлі токсокарознаї інвазії та без неї ($p < 0,001$)

Симптом	Найменування симптому	Лямбда Уїлкса	Коефіцієнт	
			1-а група	2-а група
X ₄	Екзантема	0,42	4,12	10,74
X ₅	Дихальна недостатність	0,39	1,70	6,30
X ₆	Гепатомегалія	0,43	3,50	3,03
X ₁₀	Показник ШОЕ	0,39	2,13	2,21

Кінцевим результатом проведеного дискримінантного аналізу стало формування лінійних дискримінантних функцій окремо для дітей, що інфіковані *T. canis* та серонегативних.

$$\text{ЛД}\Phi_1 = -19,42 + 4,12X_4 + 1,70X_5 + 3,50X_6 + 2,13X_{10};$$

$$\text{ЛД}\Phi_2 = -19,61 + 10,74X_4 + 6,30X_5 - 3,03X_6 - 2,21X_{10},$$

в яких: ЛД Φ_1 – лінійна дискримінантна формула для пацієнтів з токсокарознаю інвазією; ЛД Φ_2 – лінійна дискримінантна формула для серонегативних до *T. canis*; X₄ – екзантема; X₅ – дихальна недостатність; X₆ – гепатомегалія; X₁₀ – ШОЕ.

Диференційна діагностика між ураженням дихальної системи на тлі токсокарознаї інвазії та без неї проводиться за результатами порівняння показників отриманих при розрахунку цих двох формул для кожного пацієнта. Якщо ЛД $\Phi_1 >$ ЛД Φ_2 – дитину слід віднести до групи ризику за токсокарознаю інвазією, а при ЛД $\Phi_1 <$ ЛД Φ_2 – без токсокарознаї інвазії, $p < 0,01$.

Отже, запропонований підхід дозволяє оцінити вклад кожного з інформативних симптомів, що зустрічається при ураженні дихальної системи, та об'єктивізувати виділення пацієнтів з високим ризиком щодо токсокарознаї інвазії вже при первинному обстеженні. В подальшому слід рекомендувати таким хворим проведення імуноферментного дослідження сироватки крові на визначення антитіл до *T. canis* з вирішенням питання про специфічну терапію.

Висновки

1. Ураження дихальної системи при токсокарознаї інвазії частіше перебігають з вираженим інтоксикаційним та респіраторним синдромом, що супроводжується температурною реакцією, дихальною недостатністю та гепатомегалією. Відмічається більш пролонгований перебіг захворювання.

2. У дітей, інфікованих *T. canis*, з ураженням дихальної системи мають місце достовірно вищі «запальні» показники загального аналізу крові, а саме: лейкоцитоз та прискорення ШОЕ, при відсутності значущих лабораторних зсувів «алергічного характеру» у вигляді еозинофілії.

3. З метою визначення групи ризику за токсокарозою інвазією у дітей з ураженням дихальної системи пропонуємо використовувати розрахунок наведених лінійних дискримінантних функцій з подальшим вирішенням питання про специфічну діагностику та лікування.

Література

1. Бабак О.Я. Роль и место тканевых паразитозов в патологии человека / О.Я. Бабак // Медична газета Здоров'я України. – 2007. – № 7(1). – С. 43–44.
2. Боднарчук В.О. Контрольованість бронхіальної астми у дітей, інфікованих токсокарами: наскільки можливою вона є сьогодні / В.О. Боднарчук // Современная педиатрия. – 2010. – № 4 (32). – С. 58–61.
3. Бодня Е.И. Проблема паразитарных болезней в современных условиях / Е.И. Бодня // Сучасні інфекції. – 2009. – №1. – С. 18–22.
4. Ворожбит О.Б. Имунологічні особливості токсокарозу / О.Б. Ворожбит, Р.Ю. Грицько // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 1 (30). – С. 59–61.
5. Токсокароз у дітей / Л.В. Глазунова, Р.Г. Артамонов, Е.Г. Бекташянц [и др.] // Лечебное дело. – 2008. – № 1. – С. 69–73.
6. Паразитарные инвазии в практике врача-педиатра / И.Б. Ершова, А.А. Мочалова, С.Н. Черкасова, Е.В. Чернова // Здоровье ребенка. – 2007. – № 2 (5). – С. 19–24.
7. Зайков С.В. Взаимоотношения между гельминтозами и аллергическими заболеваниями / С.В. Зайков // Новости медицины и фармации Аллергология, пульмонология, иммунология. – 2009. – № 295. – С. 12–16.
8. Казмирчук В.Е. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев – К. : ВСИ "Медицина". 2012. – 520 с. – С. 181–185.
9. Машіка В.Ю. Діагностика токсокарозу у дітей // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2009. – Вип. 36. – С. 53–55.
10. Токсокароз. Клиника. Диагностика. Лечение: информационно-методическое пособие / Н.И. Тумольская, В.П. Сергиев, М.Н. Лебедева [и др.] – М., 2004. – 48 с.
11. Юлиш Е.И. Клиника диагностика, лечение и профилактика гельминтозов у детей / Е.И. Юлиш // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 11–12. – С. 15–18.
12. Abdi J. Epidemiological situation of toxocariasis in Iran: meta-analysis and systematic review / J. Abdi, M. Darabi, K. Sayehmiri // Pak J Biol Sci. – 2012. – Vol. 15(22). – P. 5–10.
13. Carvalho EA. Toxocariasis: visceral larva migrans in children / EA. Carvalho, RL. Rocha // J Pediatr. – 2011. – Vol. 87. – P. 10–15.
14. Macpherson CN. The epidemiology and public health importance of toxocariasis: a zoonosis of global importance / CN. Macpherson // Int. J. Parasitol. – 2013. – Vol. 43. – P. 999–1008.
15. How common is human toxocariasis / H. Smith, C. Holland, M. Taylor [et al.] // Trends Parasitol. – 2009. – Vol. 25. – P. 182–188.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ГРУППЫ РИСКА ПО ТОКСОКАРОЗНОЙ ИНВАЗИИ ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

А.А. Дралова, Е.В. Усачева

Резюме. В статье на основании анализа особенностей течения клиники и лабораторных данных рекуррентных заболеваний дыхательной системы предложены новые подходы к определению группы риска по токсокарозной инвазии у детей.

Ключевые слова: токсокарозная инвазия, дети, поражение дыхательной системы, клиника, диагностика.

NEW FEATURES OF DETERMINATION OF RISK GROUPS USING TOXOCARIASIS INFESTATION IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY DISEASES

A.A. Dralova, E.V. Usachova

Summary. On the basis of features of clinical course and laboratory data of recurrent respiratory diseases, the article illustrates new approaches in determining risk groups for toxocarasis infestations in children.

Key words: toxocarasis infestation, children, affection of the respiratory system, clinics, diagnostics.

УДК:616.36-002.2:615.281.6]:575.174.015.3

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С НА ОСНОВІ ОЦІНКИ РАННЬОЇ ВІРУСОЛОГІЧНОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ З ПОЛІМОРФІЗМОМ ASP299GLY ГЕНУ TLR4 ТА GLN11LEU ГЕНУ TLR7

Г.М. Дубинська, Л.М. Сизова, Т.І. Коваль, О.А. Шликова

Резюме. Метою дослідження було проаналізувати кінетику вірусного навантаження перших 12 тижнів противірусної терапії (ПВТ) пегільованим інтерфероном (PEG-IFN) з рибавирином (RBV) в залежності від наявності поліморфізму генів TLR4 (Asp299Gly) та TLR7 (Gln11Leu). Для досягнення поставленої мети проведено проспективне когортне дослідження, в яке було включено 125 хворих на хронічний гепатит С (ХГС), які знаходилися на лікуванні в Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні. Дослідження показали, що наявність поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 у хворих на ХГС в ході ПВТ ХГС PEG-IFN і RBV знижує в 1,9 разів частоту досягнення повної ранньої вірусологічної відповіді ($OR=0,20$ (95% CI 0,07–0,57); $p=0,003$,) і в 1,3 – ранньої вірусологічної відповіді загалом ($OR=0,23$ (95% CI 0,07–0,73); $p=0,017$). Припинення ПВТ у зв'язку з нуль-відповіддю на 12 тижні ПВТ у даної категорії