

MEDICAL UNIVERSITY OF LUBLIN

**DEVELOPMENT AND MODERNIZATION
OF MEDICAL SCIENCE AND PRACTICE:
EXPERIENCE OF POLAND
AND PROSPECTS OF UKRAINE**

Volume 2

Collective monograph

Lublin, Poland
2017

UDC 61(438+477)
LBC 5.0(4Pol + 4Ukr)
D 64

*Recommended for publication
by the Academic Council of Medical University of Lublin*

Editorial Board:

prof., dr hab. n. med. **Ryszard Maciejewski**, Dziekan I Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologicznym Uniwersytet Medyczny w Lublinie;

prof., dr hab. n. med. **Irena Wrońska**, Profesor zwyczajny Dziekan Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytet Medyczny w Lublinie;

dr. **Marzena Furtak-Niczyporuk**, professor Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

The authors of articles usually express their own opinion, which is not always comply with the editorial Board's opinion. The content of the articles is the responsibility of their authors.

Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine: Collective monograph. Vol. 2. Lublin: Izdevniecība "Baltija Publishing", 2017. 236 p.

CONTENTS

Bezpalko L. Yu., Zvir M., Savytska M. Ya.,

Pohoretska Ya. O., Zayachkivska O. S.

Physical inactivity on health outcomes in young:
from animal model to clinical applications (translational study) 1

Бойко В. В., Авдосьев Ю. В., Сочнева А. Л.

Применение эндобилиарных вмешательств
в лечении нерезектабельных холангиокарцином 19

Vyshnevskia L. I., Polovko N. P., Yakovenko V. K., Semchenko K. V.

Helminthoses of the digestive system: characteristics
and prospects of creating new phytomedicines 37

Gushcha D. K., Kostiuk T. M.

Application of improved method of estimation of galvanochemical and electricity
characteristics in oral cavity with metallic dental prostheses 53

Duyun I. F., Mazulin O. V., Smoilovska G. P., Mazulin G. V.

Phytochemical composition of polyphenolic compounds
of *Achillea collina* (Becker ex Rchb.) 69

Пилюгин Д. А., Авдосьев Ю. В.

Стратегия выбора эндоваскулярных вмешательств
при раке прямой кишки, осложненном кровотечением 86

Похил С. І., Торяник І. І.,

Сорокіна І. В., Волков Т. О., Казмірчук В. В.

Клініко-лабораторні алгоритми діагностики поєднаних
вірусно-бактеріальних та паразитарних інфекцій 103

Пузік С. Г.

Профілактика церебральних порушень при артеріальній гіпертензії
в основних положеннях європейських рекомендацій з лікування дисліпідемій .. 120

Skoruk A. G., Havryliuk A. O.

Regularities of lectinogistochemical differentiation of human thymus
gland bud in prenatal ontogenesis 136

Sobko O. V., Oliynyk I. Yu., Ushenko O. G.

Stokes polarimetric imaging of optical anisotropy of histologic sections
in the orbital region structures 157

Tkachova O. V., Yakovlieva L. V., Mishchenko O. Ya., Gordienko A. D. Clinical and economic analysis of pharmacotherapy of acute nasopharyngitis in children.....	178
Християн Г. Є., Мельник А. Л., Торяник І. І., Казмірчук В. В., Трофімов М. В., Казмірчук В. В. Нанокмпозитні покриття, їх розроблення та застосування у сучасній стоматології.....	197
Yaremenko O. B., Petelytska L. B. The spectrum of clinical manifestations and survival of patients with primary systemic vasculitis	213

Похил С. І.,
доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач
лабораторії нових та маловивчених інфекційних захворювань
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», м. Харків

Торяник І. І.,
кандидат медичних наук, старший науковий співробітник,
провідний науковий співробітник лабораторії вірусних інфекцій
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», м. Харків

Попова Н. Г.,
кандидат медичних наук, старший науковий співробітник,
провідний науковий співробітник лабораторії вірусних інфекцій
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», м. Харків

Сорокіна І. В.,
доктор медичних наук, професор,
виконуюча обов'язки завідувача кафедри патологічної анатомії
Харківського національного медичного університету, м. Харків

Волков Т. О.,
аспірант лабораторії протимікробних засобів

Казмірчук В. В.,
кандидат медичних наук, старший науковий співробітник,
завідувач лабораторії протимікробних засобів
ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», м. Харків

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ АЛГОРИТМИ ДІАГНОСТИКИ ПОЄДНАНИХ ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНИХ ТА ПАРАЗИТАРНИХ ІНФЕКЦІЙ

Анотація

Тенденції розвитку сучасної клінічної галузі медичної науки спонукають фахівців до все більшого залучення у дослідницький процес методів комплексної діагностики поєднаних інфекційних захворювань людини, активного впровадження у практику новаторських лабораторних технологій, схем, алгоритмів. Ступінь розвитку

лабораторної служби, на думку компетентних спеціалістів, зокрема експертів ВООЗ, є першорядним рейтинговим критерієм. З іншого боку, результати лабораторних досліджень лише тоді набувають власну цінність, коли вони нозологічно цілеспрямовані, конкретно та адекватно оцінені співвідносно до клінічних даних. З огляду на останнє розробка та створення уніфікованих клініко-лабораторних діагностичних алгоритмів сучасних поєднаних (вірусно-бактеріальних та паразитарних) інфекцій видається актуальним завданням. Представлена робота містить матеріали щодо розробки, опробування та запровадження в науково-практичну роботу профільних спеціалістів інфектологічної та пов'язаних із нею галузей уніфікованих клініко-діагностичних алгоритмів для виявлення та оцінки поєднаних (вірусно-бактеріальних та паразитарних) інфекцій. Авторами пропонуються зручні та ефективні схеми діагностики мікоплазмо-герпесвірусної інфекції, бабезіозу. Звертається увага читачів на практичність, високу адаптивність представлених алгоритмів, їх уніфікований характер, простоту застосування на різних клінічних об'єктах-моделях. З метою об'єктивізації власних результатів розробками застосовувались 5 груп методів, таких як мікроскопічні/ультрамікроскопічні, культуральні, імунологічні, біологічні, молекулярно-генетичні. Номологія алгоритмів побудована та містить реальні результати власних ретроспективних та поточних клініко-лабораторних проб, аналізів, біопсій, що отримані протягом останнього п'ятиріччя та є інтелектуальним надбанням авторів. Виконання роботи та її публікація не пов'язані з конфліктом жодного наукового інтересу.

Вступ

Сучасні поєднані інфекції становлять серйозну проблему клініко-лабораторної галузі медицини. З одного боку, їхня поява зумовлює небезпеку розвитку внутрішньолікарняних (госпітальних) інфекцій як неодмінного наслідку суперінфікування умовно-патогенними мікроорганізмами, що потрапляють до стаціонарів із оточуючого середовища (неорганічний простір, хворі, медичний персонал, тварини) [6, с. 251–253]. З іншого боку, вони ускладнено діагностуються з огляду на поєднання в етіопатогенезі двох-трьох чи більше збудників. Саме в такому разі біологічна активність окремого із них спонукає переваги у клінічній картині певного інфекційного захворювання. Поєднані інфекції є послідовним розвитком двох чи більше інфекційних хвороб, через що їхні максимальні прояви можуть спостерігатися як в одному, так і в кількох різних органах (на відміну від мікс-інфекцій, коли причиною єдиної нозології стають два чи більше різнорідні збудники) [6, с. 253]. Актуальність дослідження поєднаних

інфекцій полягає також у високій частоті виникнення самого процесу (завдяки новітнім методам клініко-лабораторної діагностики) та відсутності остаточного з'ясування у їхніх взаємовідносинах (цілковита індиферентність співвідношень, їх потенціювання чи остаточне гальмування, стратегічні умови генезу та перебігу). З огляду на останнє сьогодні пильну увагу фахівців інфекційної галузі привертає діагностика поєднаних вірусно-бактеріальних та паразитарних інфекцій (переваги етіологічного підтексту, антагонізм мікроорганізмів, умови та характер ушкодження захисних механізмів, інтерфероногенез), розвиток аутоінфекційних процесів, коли окремих збудників вступає у симбіотичні взаємовідносини з макроорганізмом, перетворюється згодом на постійну аутофлору. Остаточного з'ясування потребують діагностичні заходи (створення уніфікованих алгоритмів), специфіка клінічного перебігу (мікоплазменно-герпесвірусна інфекція на тлі паразитозів (бабезіоз, криптоспоридіоз)), вибір оптимальної терапевтичної тактики, ефективна привентивація поєднаних інфекцій.

Параграф 1. Алгоритм діагностики вірусно-бактеріальних інфекцій людини

Клінічна діагностика сучасних вірусно-бактеріальних інфекцій є досить непростою за складом та технологічним оснащенням процесом, в якому необхідно враховувати численні фактори-змінні. Останні пов'язані з такими біологічними властивостями збудників та характером розвитку патологічного процесу [6, с. 251–253; с. 78–84; с. 222–228]:

- здібність персистувати в організмі людини від народження або з раннього дитинства з частими латентним чи субклінічним перебігом, збільшувати наявний в організмі хворого імунодефіцит, призводити до хронічних рецидивуючих інфекційно-запальних процесів у внутрішніх органах з маніфестацією аутоімунних реакцій;

- внутрішньоклітинне паразитування у тканинах моноцитарно-макрофагальної системи, що на тлі імунодефіцитного стану посилює вірулентність мікроорганізмів;

- руйнування повного циклу репродукції патогену, який у вигляді деяких інтегрованих структур може зосереджуватись в клітинах хазяїна;

- розвиток повільних інфекцій у разі тривалого інкубаційного періоду з прогрідиєнтним перебігом, розвитком ускладнених клінічних симптомів та неодмінної смертю хворого [1, с. 17–24; 6, с. 251–253].

З огляду на останнє, на думку провідних фахівців-інфектологів, невпинно зростає роль опортуністичних збудників в етіопатогенезі бактеріально-вірусних інфекцій, особливо на тлі виразної клінічної маніфестації первинного/вторинного (порушення імунорегуляції

організму внаслідок дефектів субпопуляцій лімфоцитів) імунodefіцитів. Серед 8 основних груп опортуністичних мікроорганізмів увагу дослідників найчастіше привертають таксономічно різнорідні патогени, а саме мікоплазми (*M. pneumoniae* і *M. hominis*) та HSV. Ці збудники є убіквітарними, значно поширеними в природі та здатними до довічної латентної персистенції в організмі хазяїна. Важливою рисою зазначених патогенів є здібність до створення мікоплазменно-вірусних асоціацій, що спричиняють атипові, нерідко ускладнені мікст-захворювання. Саме останнє визначає суттєві труднощі у клініко-лабораторній діагностиці та спонукає розробку нових методологічних підходів у виявленні асоціантів, встановленні їх ролі у розвитку поєднаних інфекцій [5, с. 3–4; с. 45–51; с. 107–111]. Недостатня увага, що приділялась українськими науковцями проблемі розробки (лише 0,4% новаторських пропозицій) сучасних діагностичних стратегій, засобів лікування та профілактики поєднаних інфекцій, призвела до суттєвого зростання числа цих хвороб та ускладнень, пов'язаних з ними [1, с. 17–24].

Саме останнє визначає суттєві труднощі у клініко-лабораторній діагностиці та спонукає розробку нових методологічних підходів у виявленні асоціантів, встановленні їх ролі у розвитку поєднаних інфекцій [4, с. 4–9]. Одним із перших об'єктивний аналіз ефективності нових стратегій у діагностиці окремих поєднаних інфекцій в Україні представив колектив вчених під керівництвом О. Я. Дзюблик [3, с. 112–119]. Авторами за критеріями «витрати – ефективність» розроблено і запропоновано три стратегії лабораторної діагностики з використанням: 1) швидких аналізів за імунограмотографічними тестами (ІХА); 2) мультиплексної полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР); 3) швидких ІХА-тестів з подальшою верифікацією негативного результату методом мультиплексної ПЛР. Показано, що, незважаючи на високу вартість останнього методу, його включення в алгоритм лабораторної діагностики поєднаних та мікст-інфекцій інфекцій (зокрема, у разі розвитку негоспітальної пневмонії) є важливим і економічно обґрунтованим [18, с. 71–79]. Досить зауважити, що за рахунок ПЛР з'явилась можливість детектувати до 20 маловідомих респіраторних вірусів. Оптимізація лабораторної діагностики поєднаних інфекцій стимулює оптимізацію лікування, що загалом приводить до поступового зниження захворюваності на них серед населення. Проведення адекватної етіопатогенетичної терапії хворих із поєднаною інфекційною патологією неможливе без інтерпретації клінічної картини цих хвороб не як простої суми симптомів, а як нової форми патологічного процесу зі своєю специфікою та нестандартними підходами у розробці методів клініко-лабораторної діагностики, визначення та урахування біоценотичних аспектів взаємодії (синергізма). З цією метою широкого застосування отримав

імуноферментний аналіз (ІФА), що полягає в детекції кількісних показників сероімунологічних маркерів (IgM, IgG) до провідних збудників поєднаних інфекцій. Відомими перевагами цього методу є швидкість, висока відтворюваність результатів аналізу, можливість стандартизації та автоматизації дослідів, значна кількісна пропускна спроможність за відносно низьку вартість досліджень. До недоліків методу відносять необхідність додаткових підтверджуючих тестів [8, с. 12–18; 12, с. 159–178; 15, с. 2–7].

Культуральний метод, побудований на ізоляції та ідентифікації збудників, є загальновідомим «золотим стандартом» діагностики. Його недоліками вважають «некультивуємість», тобто позначені труднощі в ізоляції окремих збудників поєднаних хвороб, фінансова затратність у разі купівлі високовартісних поживних середовищ, тривалість виділення чистої культури (займає від 3 до 7 діб), що викликає незадоволення з боку клініцистів з точки зору принципів вибору найбільш раціональної стратегії ведення пацієнта.

Найбільш перспективним та високочутливим сьогодні залишається метод генотипування, що дає змогу визначити атипові збудники поєднаних інфекцій. Однак його застосування все ж таки поступається традиційним мікробіологічним методикам, де поряд з етіологічним чинником захворювання можна визначити також профіль резистентності мікробів до антибіотиків. Широкого застосування у клінічній практиці набули імунологічні методики, мультиплексна ПЛР (за лаштунки однієї реакції реєструвати декілька інфекційних агентів) [1, с. 17–24; 3, с. 112–119].

Актуальними з огляду остаточного встановлення етіології інфекційних збудників у лабораторній діагностиці вважають мікробіологічний, імунологічний методи та метод генотипування. Їх основні характеристики, переваги та недоліки представлені у табл. 1.

Таблиця 1

**Переваги і недоліки сучасних методів діагностики
вірусно-бактеріальних інфекцій людини**

Метод	Переваги	Недоліки
Культуральний	1) Висока специфічність «золотий стандарт» діагностики; 2) можливість отримання чистої культури з подальшим всебічним вивченням виділеного штаму від хворого; 3) можливість вивчення чутливості ізолюваного штаму мікроба до антибіотиків.	1) Низька чутливість; 2) тривалість досліджень від декількох днів до декількох тижнів (в середньому 5–7 днів); 3) необхідність в спеціальних багатокомпонентних живильних середовищах.
ІФА (виявлення антитіл)	1) Експрес-метод; 2) висока чутливість; 3) висока специфічність; 4) якісний або кількісний результат аналізу.	1) Можливість хибно-позитивних і хибно-негативних результатів; 2) необхідність мати стандартизовані тест-системи і прилад для спектрофотометрії.
РІФ	1) експрес-метод; 2) висока чутливість; 3) висока специфічність.	1) Залежність від якості і кількості клітин в зібраному від хворого матеріалі; 2) суб'єктивність в оцінці результатів досліджень.
ПЛР (детекція геному збудника)	1) Експрес-метод; 2) найвища чутливість.	1) Необхідність мати спеціалізовану ПЛР-лабораторію; 2) залежність від використання якісних праймерів; 3) залежність результатів від якості забору матеріалу; 4) низька прогностична цінність при латентній інфекції.

Враховуючи отримані дані, можна зрозуміти сенс і стратегію створення уніфікованого діагностичного алгоритму для детекції вірусно-бактеріальних інфекцій людини. Складовими останнього слугують, з одного боку, адекватні діагностичні заходи (табл. 1), з іншого боку, відповідні діагностичні об'єкти, що містять тропний (кров та її сироватка, слина, сеча, змиви із слизової носу тощо) для тих чи інших збудників інфекційних хвороб матеріал (рис 1). Метою всілякого дослідження є досягнення високої вірогідності результатів, що

досягається динамічним порівняльним аналізом проб, їх обов'язкової постійної перевірки, комплексності. В окремих випадках можуть бути рекомендовані відстеження найближчих та віддалених результатів, застосування ретроспективи.

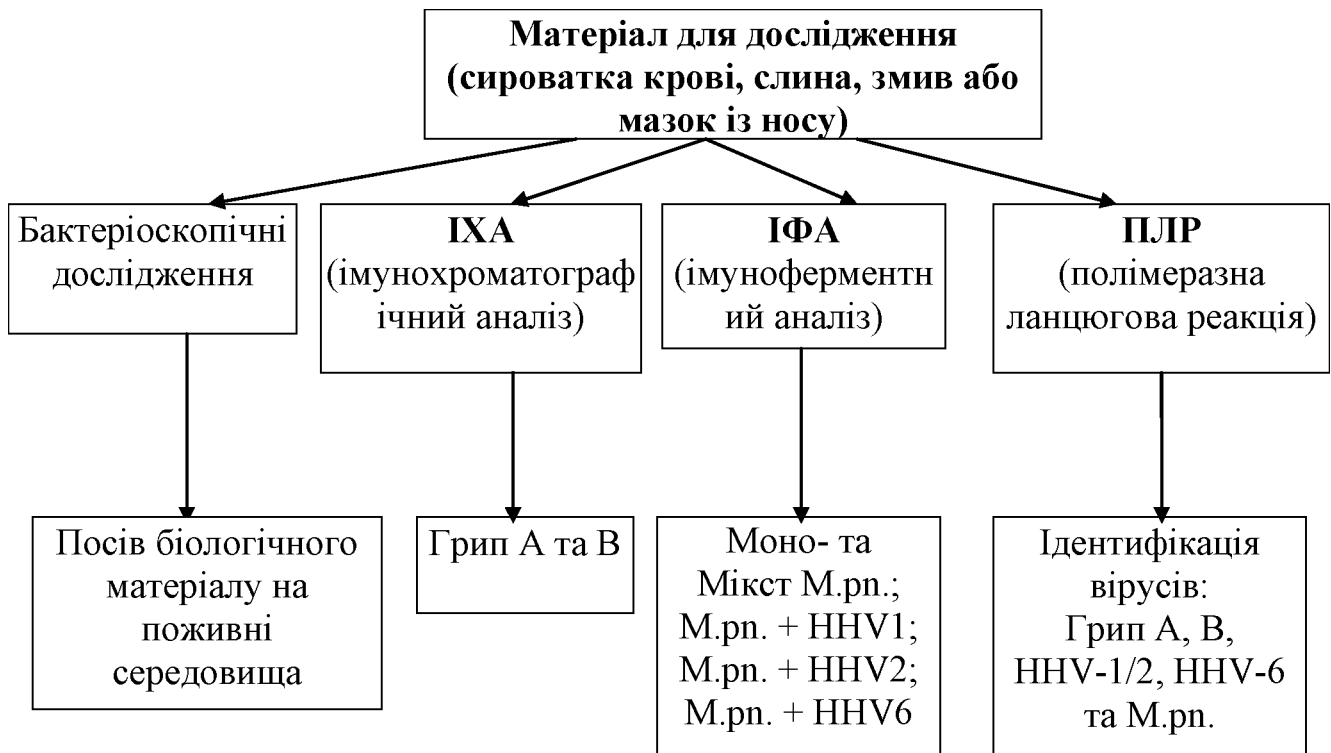


Рис. 1. Діагностичний алгоритм вірусно-бактеріальних інфекцій людини

Параграф 2. Алгоритм застосування комплексу сучасних методів лабораторної діагностики паразитарних інфекцій на прикладі бабезіозу людини

Сучасна діагностика паразитозів людини (зокрема, бабезіозу) ґрунтується на застосуванні комплексу епідеміологічних, клінічних, лабораторних критеріїв [7, с. 2–3; 10, с. 278; 11, с. 510; 13, с. 88–95]. Методологічна сутність останніх досить проста, доступна, полягає в ефективному застосуванні дієвої квінтесенції прихованих резервів кожного з них.

Епідеміологічні критерії діагностики бабезіозу у людей (фактори ризику захворювання) включають наявність анамнестичних даних про укуси кліща та/або постійне проживання чи тимчасове перебування на

ендемій/ензоотичній щодо поширеності бабезіозу території упродовж 2 попередніх місяців (особливо в періоди високої активності кліщів із середини весни до середини осені); трансфузія пацієнта у попередні 6 місяців крові або її компонентів (за рекомендаціями фахівців Центру контролю і профілактики захворювань США тривалість цього фактору ризику захворювання на бабезіоз збільшено до 1 року); наявність у пацієнта діагностованої хвороби Лайма та/або інших кліщових інфекцій (особливо тоді, коли адекватна етіотропна терапія останніх не супроводжується очікуваним позитивним ефектом лікування); приналежність пацієнта до групи підвищеного ризику захворювання на бабезіоз (з імунокомпрометованим станом, який обумовлений аспленією/гіпоспленією, ВІЛ-інфекцією, наявністю злоякісних пухлин, терапією кортикостероїдами, імунодепресантами препаратами тощо); висока вірогідність наявної/перенесеної бабезійної інвазії у матері є епідеміологічним критерієм під час діагностування неонатального бабезіозу [7, с. 2–3; 11, с. 510–513; 14, с. 489–494; 17, с. 336].

Клінічні критерії діагностики бабезіозу у людей через широкий спектр проявів та варіювання тяжкості хвороби є неспецифічними і практично відображають симптоми анемії та/або грипоподібної інфекції. У дефініції клінічного випадку бабезіозу Центром контролю і профілактики захворювань США («CDC: Babesiosis (*Babesia* spp.)», «Case Definition, Clinical Criteria», 2016 рік) наведено суб'єктивні та об'єктивні клінічні діагностичні критерії [7, с. 2–3; 9, с. 148–149; 11, с. 509–517; 16, с. 229–235]. Суб'єктивними є одна або декілька із таких ознак: озноб, пітливість, біль в голові, міальгії, артралгії. Об'єктивними є одна або декілька із таких ознак: гарячка, анемія, тромбоцитопенія.

Лабораторні критерії, яким відведено провідну роль у верифікації діагнозу бабезіозу у людей, фахівцями Центру контролю і профілактики захворювань США («CDC: Babesiosis (*Babesia* spp.)», «Case Definition, Laboratory Criteria for Diagnosis», 2016 рік) згруповано у дві групи: безсумнівні (абсолютні, основні) та вірогідні (відносні, додаткові) підтверджуючі критерії [7, с. 2–3]. Безсумнівні лабораторні критерії (виявлення методом світлової мікроскопії інтраеритроцитарних *Babesia* організмів у мазках крові, забарвлених за Гімзе, Райтом або Райтом-Гімзе; ДНК *Babesia microti* у нативній крові методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР); геномних послідовностей *Babesia* spp. у нативній крові шляхом ампліфікації відповідних нуклеїнових кислот; виділення *Babesia* організмів із нативної крові шляхом її інокуляції лабораторним тваринам. Вірогідні лабораторні критерії такі: виявлення методом імунофлуоресценції антитіл проти *Babesia microti*, які представлено сумарними імуноглобулінами (Ig) або IgG у титрі $\geq 1:256$ (або у титрі $\geq 1:64$ в

епідемічно пов'язаних зразках крові донора чи реципієнта); виявлення в реакції імуноблотингу специфічних IgG проти *Babesia microti*; виявлення методом імуофлуоресцентного аналізу сумарних Ig, або IgG проти *Babesia divergens* у титрі $\geq 1:256$; виявлення методом імуофлуоресцентного аналізу сумарних Ig або IgG проти *Babesia duncani* у титрі $\geq 1:256$. Відомі критерії лабораторної діагностики бабезіозу у сучасній медичній практиці прийнято також класифікувати за ступенем вірогідності на безсумнівні та вірогідні. До безсумнівних критеріїв відносять факти виявлення бабезій у зразках нативної крові досить поширеними методами, такими як люмінесцентна мікроскопія (із застосуванням 0,01% буферного розчину акрединового помаранчевого (АП), рН=3,5) [2, с. 76–82; 9, с. 336–338], імунологічними (реакцією імунної флуоресценції із використанням протибабезійних моноклональних антитіл) [9, с. 148–149]; виділення *Babesia* spp. культивуванням *in vitro*. Наявні вірогідні критерії лабораторної діагностики бабезіозу у людей цілком можливо корегувати і доповнювати показниками чотириразового зростання рівня протибабезійних антитіл (сумарних імуноглобулінів чи імуноглобулінів IgG) у сироватках парних зразків, відібраних на початковій стадії хвороби та через два-чотири тижні (шляхом реакції непрямой імуофлуоресценції специфічних антитіл проти *B. microti*, *B. divergens*, *B. venatorum*, представлених сумарними імуноглобулінами/імуноглобулінами G у титрі $\geq 1:128$ (або $\geq 1:64$ в епідемічно-поєднаних досліджених зразках з показниками імуноглобулінів M у титрі $\geq 1:32$) [2, с. 76–82]. Тобто практичне застосування сучасних лабораторних критеріїв діагностики бабезіозу у людей передбачає використання комплексу п'яти груп діагностичних методів: мікроскопічні, культуральні, імунологічні, молекулярно-генетичні, біологічні (рис. 2). Найважливіші характеристики удосконалених варіантів сучасних методів лабораторної діагностики бабезіозу у людей (табл. 2) в контексті уніфікованого алгоритму їх застосування (рис. 2) сприяють чіткому формуванню логістики методологічних досліджень у перспективі верифікації етіопатогенезу бабезіозу та його ефективної клініко-лабораторної діагностики. За наявності епідеміологічних і клінічних показань для проведення лабораторної діагностики бабезіозу у пацієнта відбирається ЗК, який підлягає дослідженню для виявлення паразитемії удосконаленими ММ (СМ та/або ЛМ). Позитивний результат цього дослідження дає змогу діагностувати у хворого бабезіоз із подальшим визначенням тактики проведення етіотропної хіміотерапії.

Таблиця 2

**Найважливіші характеристики удосконалених
та створених нових варіантів сучасних методів лабораторної
діагностики бабезіозу у людей**

Метод	Рівень новизни, відмінність технології відтворення від наявних	Призначений для діагностики	Практична доступність, місце використання
СМ	Удосконалення, модифіковано спосіб фарбування препаратів мазків ЗК на основі швидкої технології «Диф-Квік» (посекундні послідовні багаторазові занурювання у три розчини спеціальних барвників: фарбник-фіксатор І, фарбник-червоний ІІ, фарбник-синій ІІІ).	Переважно гострих клінічно виражених форм бабезіозу, обумовленого різними видами збудників.	Висока, клініко- діагностичні лабораторії закладів охорони здоров'я різних форм власності.
ЛМ	Удосконалення, модифіковано спосіб фарбування препаратів мазків ЗК із використанням флуоресцентного барвника АП (0,01% розчин АП в 0,2М натрій-ацетатному буфері, рН=3,5, із 0,001 % азиду натрію).	Гострих клінічно виражених та усіх інших форм перебігу бабезіозу, обумовленого різними видами збудників.	Висока, клініко- діагностичні лабораторії закладів охорони здоров'я різних форм власності.
КМ	Удосконалення, модифіковано поживне середовище (ПС) для вирощування бабезій in vitro (до складу ПС додано синтетичні препарати з протибактерійною дією (моксифлоксацин) і протигрибковою активністю (флуконазол) до їх кінцевої концентрації 2,0 мкг/мл).	Асимптомних, субклінічних, хронічних та інших форм бабезійної інвазії із низьким рівнем паразитемії у разі негативного попереднього результату дослідження ММ чи ПЛР.	Обмежена, спеціалізовані лабораторії, які здатні відтворювати технологію МАСР для вирощування бабезій in vitro.
РНІФ	Розроблено новий варіант, освоєно технологію виготовлення бабезійних повних клітинно- комбінованих антигенів (ПККАг), а також створено	Гострої фази клінічно виражених форм бабезіозу, обумовленого V. microti, V. divergens та близькими до них	Обмежена, спеціалізовані лабораторії, які здатні виготовляти бабезійні ПККАг;

	два різновиди вітчизняних експериментальних зразків ПККАг <i>B. divergens</i> та ПККАг <i>B. canis</i> (новий варіант відтворення РНІФ адаптовано для використання як комерційних ПККАг <i>B. microti</i>, так і вітчизняних експериментальних зразків ПККАг <i>B. divergens</i> та <i>B. canis</i>; запропоновано вірогідними критеріями лабораторної діагностики бабезіозу у людей вважати рівні в ЗСК протибабезійних сумарних Ig та/або IgG у титрі $\geq 1:128$ (або $\geq 1:64$ в епідемічно-поєднаних ЗСК), а Ig M у титрі $\geq 1:32$).	видами паразитів лише у разі негативного попереднього результату дослідження ММ чи ПЛР; асимптомних, субклінічних, хронічних та інших форм бабезійної інвазії з низьким рівнем паразитемії; ретроспективної діагностики усіх форм перебігу бабезіозу та епідеміологічних досліджень імуноструктури населення.	висока, клініко-діагностичні лабораторії закладів охорони здоров'я різних форм власності за умов налагодження комерційного виробництва відповідних РНІФ-тест-систем.
ПЛР МФ	Розроблено новий варіант, створено ексклюзивну систему праймерів (СП) BabUnF, BabMicR, BabDivR, а також визначено оптимальний протокол відтворення ПЛР МФ (дає змогу одночасно виявляти та ідентифікувати в ЗК три домінуючі види збудників бабезіозу у людей (<i>B. microti</i>, <i>B. divergens</i> + <i>B. venatorum</i>)).	Гострих клінічно виражених та усіх інших форм бабезійної інвазії із низьким рівнем паразитемії (асимптомних, субклінічних, хронічних тощо), обумовлених <i>B. microti</i>, <i>B. divergens</i> і <i>B. venatorum</i>.	Висока, клініко-діагностичні лабораторії закладів охорони здоров'я різних форм власності.
БМ	Удосконалення, модифіковано спосіб вирощуванні бабезій <i>in vivo</i> в організмі лабораторних тварин (золотистих хом'яків, монгольських піщанок) із підвищеним рівнем сприйнятливості до паразитів, що досягається шляхом формування у тварин за добу до їх зараження ЗК штучного	Асимптомних, субклінічних, хронічних та інших форм бабезійної інвазії з низьким рівнем паразитемії, обумовлених <i>B. microti</i>, <i>B. divergens</i> та близькими до них видами паразитів у разі негативного попереднього	Обмежена, спеціалізовані лабораторії, які можуть використовувати чутливих тварин для вирощування бабезій <i>in vivo</i>.

	імунокомпрометованого стану (ІШС) (внутрішньом'язове уведення 0,15 мл золотистим хом'якам і 0,1 мл монгольським піщанкам суспензії для ін'єкцій 4,0% «Депо-медролу» з подальшим випоюванням піддослідних тварин водою із доданим 0,4% розчином «Дексаметазон-Дарниця» до кінцевої концентрації діючої речовини 4 мг/л).	результату дослідження ММ чи ПЛР.	
--	---	-----------------------------------	--

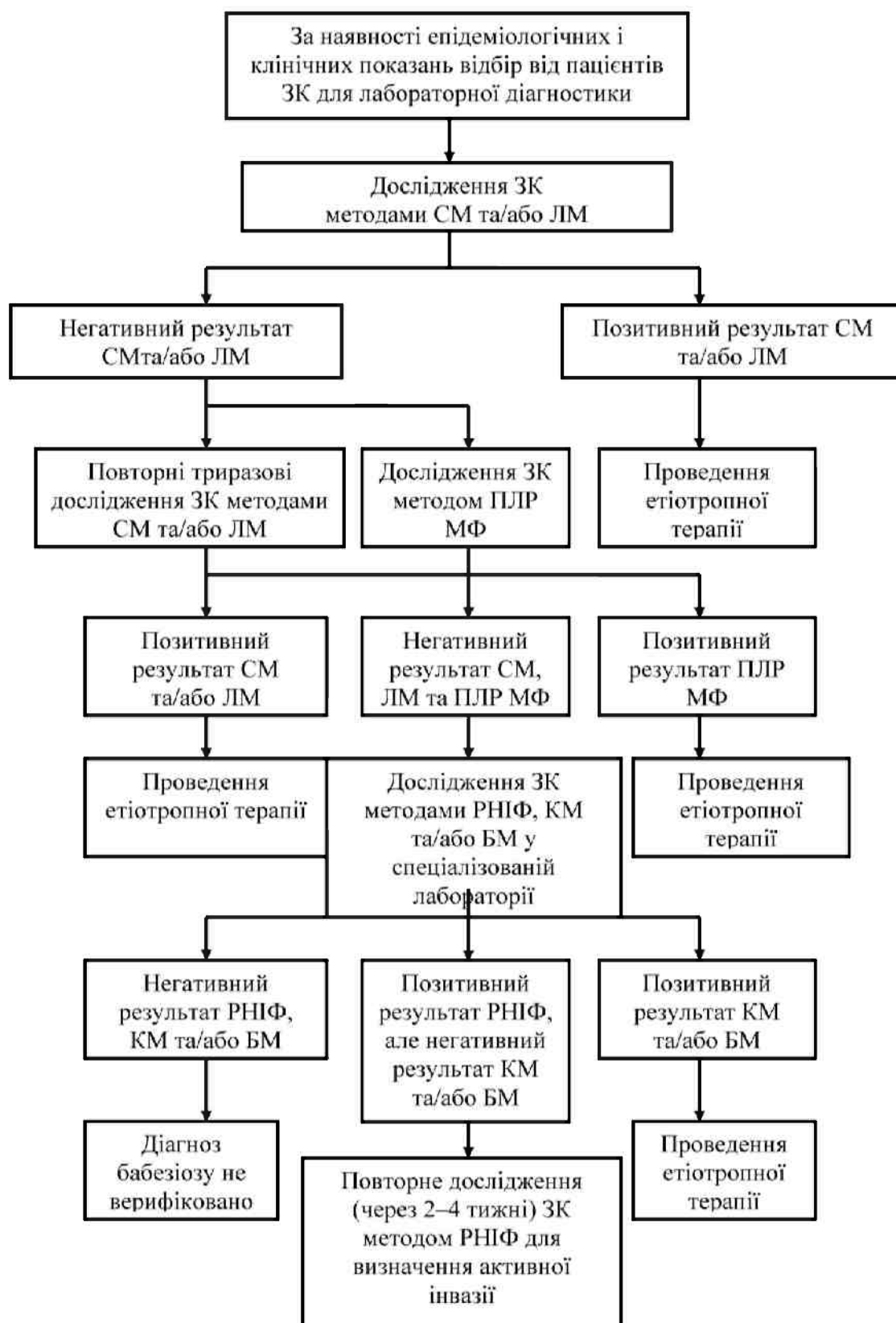


Рис. 2. Схема-алгоритм застосування комплексу сучасних лабораторних методів для діагностики бабезіозу у людей

У разі негативного результату первинного дослідження ММ, але наявності стійкої підозри щодо можливості перебігу у пацієнта цього гемопаразитозу проводиться повторне триразове (упродовж подальших трьох днів) відібраних ЗК ММ (СМ та/або ЛМ) або одноразове дослідження ЗК методом ПЛР МФ. За умов отримання першого позитивного результату виявлення паразитемії будь-яким із зазначених методів приймається рішення стосовно проведення етіотропної терапії. У разі повторного негативного результату рекомендується застосування РНІФ для визначення рівнів АтБІ (специфічних сумарних Ig та/або IgG, Ig M). Позитивний результат КМ та/або БМ (за будь-якого результату РНІФ) свідчить про низький рівень паразитемії. За умов отримання позитивного результату РНІФ разом з негативними результатами КМ та/або БМ слід провести повторне дослідження методом РНІФ ЗСК (через 2–4 тижні) для визначення динаміки рівня АтБІ, паразитемії та доцільності етіотропної терапії. Негативний результат дослідження ЗСК методом РНІФ у сумі з негативними результатами дослідження ЗК із використанням КМ та/або БМ говорить про неверифікований діагноз. Заявлений алгоритм лабораторних методів діагностики бабезіозу у людей є близьким до принципів, на яких ґрунтується його сучасна лабораторна діагностика у США, Китаї, країнах Євросоюзу [7, с. 1–3; 10, с. 278; 13, с. 88–95]. Суттєвою відмінністю авторського алгоритму від аналогів, що рекомендовані зарубіжними фахівцями, є те, що в їхніх схемах-алгоритмах (США, Польща) не передбачається можливість застосування в лабораторній діагностиці бабезіозу методів ЛМ, КМ та БМ. Саме завдяки останнім позитивний результат виявлення паразитемії розцінюється як безсумнівний критерій-верифікант цього паразитозу. Крім того, зазначені схеми-алгоритми ігнорують імунологічні методи для визначення динаміки рівня АтБІ (специфічних сумарних Ig та/або IgG, Ig M), що, врешті-решт, позбавляє можливості діагностувати активні форми бабезійної інвазії з низькими рівнями паразитемії [14, с. 489–494; 16, с. 229–235].

Висновки

Узагальнення отриманих у роботі результатів дало змогу дійти таких висновків.

Поєднані інфекції, що виникають у разі послідовного розвитку двох чи більше інфекційних хвороб з максимальними проявами як в одному, так і кількох різних органах, становлять досить поширену та малодосліджену патологію. Їх клініко-лабораторне дослідження

повинно носити комплексний характер та враховувати вплив на організм людини кожного з інфекційних чинників.

Застосування системи клініко-лабораторних методів діагностики бактеріально-вірусних інфекцій у вигляді уніфікованого алгоритму є ефективним запровадженням. Виявлення мікробіологічних, імунологічних, молекулярно-біологічних, серологічних маркерів створює об'єктивну підставу вважати, що у обстежених пацієнтів інфекційний процес носить асоційований характер та зумовлюється двома таксономічно гетерогенними (*M. pneumoniae*, *M. hominis* та HSV) патогенами.

Доцільність проведення досліджень з вивчення ролі вірусного впливу (зокрема, HSV) у розвитку поєднаних інфекцій визначається хронічним перебігом захворювання, комплексом характерних скарг на хронічну втому, зниження працездатності, тривалу субфебрильну температуру (більше 3–6 місяців).

Розроблений алгоритм використання комплексу методів лабораторної діагностики паразитозів на прикладі бабезіозу у людей (найчастіше обумовленого *B. microti*, *B. divergens* та *B. venatorum*) відображає чітку послідовність і обґрунтовану доцільність застосування кожного із застосованих методик з урахуванням притаманних їм переваг та обмежень. Для діагностики гострих клінічно виражених форм бабезіозу з відносно високою паразитемією ($\geq 0,001\%$) основними методами лабораторної діагностики визначено світлооптичну, люмінесцентну мікроскопію, молекулярно-біологічну детекцію геномів паразитів шляхом застосування полімеразно-ланцюгової реакції. Для діагностики асимптомних, субклінічних, хронічних форм бабезійної інвазії зі стійким збереженням низького рівня у пацієнтів з бабезійною інвазією рекомендовано проведення досліджень, що залучають ресурси культурального, біологічного методів та реакції непрямой імунофлуоресценції з метою визначення специфічних імуноглобулінів.

Впровадження в сучасну практику системи охорони здоров'я комплексу удосконалених/нових методів лабораторної діагностики поєднаних інфекцій з урахуванням запропонованих клініко-лабораторних алгоритмів сприяє суттєвому підвищенню ефективності діагностики, лікування та профілактики зазначених хвороб.

Література:

1. Анализ эффективности новых стратегий диагностики респираторных вирусов человека / [А. Я. Дзюблик, О. В. Обертинская,

С. А. Соловьев, И. В. Дзюблик] // Профилактическая медицина. – 2014. – № 3–4 (23). – С. 17–24.

2. Методы диагностики бабезиоза у человека / [Л. Г. Ахмерова, А. В. Терлецкий, Э. Р. Галиева, В. А. Рогачев, Л. С. Криницына] // Гематология и трансфузиология. – 2006. – Т. 51. – № 4. – С. 76–82.

3. Дзюблик О. Я. Алгоритм етіологічної діагностики негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів / О. Я. Дзюблик, О. В. Обертинська // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 3 (Додаток). – С. 112–119.

4. Синопальников А. И. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей (по материалам согласительных рекомендаций Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний, 2011 год) / А. И. Синопальников, А. Г. Романовских // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – № 1. – С. 4–9.

5. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: методические рекомендации / [Н. В. Каражас, Н. А. Малышев, Т. Н. Рыбалкина и др.]. – М. : Спецкнига, 2012. – 128 с.

6. Цинзерлинг А. В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг. – СПб. : Сотис, 1993. – 363 с.

7. Babesiosis / OIE Terrestrial Manual. – 2016. – P. 1–3. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/parasites/babesiosis>.

8. Detecting viruses by using salivary diagnostics / [P.L.A.M. Corstjens, W.R. Abrams, D. Malamud] // J Am Dent Assoc. – 2012. – № 143 (100). – P. 12–18.

9. Forrester K. Haematologic complications from human babesiosis: a case report / [K. Forrester, L.G. Franco, R. Postelnicu, R. E. A. Jacobs] // New Microbes New Infect. – 2015. – Vol. 8. – P. 148–149.

10. Gelfand J. A. Babesia Species / / J. A. Gelfand, E. G. Vannier // Bennett J. E., Dolin R., Blaser M. J. Mandell, Douglas and Bennett's Principals and Practice of Infectious Diseases 8th ed. Elsevier, Philadelphia. – 2015. – P. 278.

11. Transfusion-associated babesiosis in the United States: a description of cases / [B.L. Herwaldt, J.V. Linden, E. Bosserman et al.] // Ann Intern Med. – 2011. – Vol. 155. – P. 509–519.

12. Malamud D. Saliva as a Diagnostic Fluid / D. Malamud, I. R. Rodriguez-Chavez // *Dental Clinical North American Journal*. – 2011. – Vol. 55 (1). – P. 159–178.
13. Parija S. C. Diagnosis and management of human babesiosis / S. C. Parija // *Tropical Parasitology*. – 2015. – Vol. 5. – № 2. – P. 88–93.
14. Human babesiosis / [W. Rożej –Bielicka, H. Stypułkowska-Misiurewicz, E. Gołąb // *Przegl Epidemiol.* – 2015. – Vol. 69. – № 3. – P. 489–494. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26519>.
15. Salivary Diagnostics: A Brief Review / [N. Malathi, S. Mythili, H. R. Vasanthi] // *ISRN Dentistry*. – 2014. – 8 p. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/158786>.
16. Skotarczak B. Babesiosis as a disease of people and dogs. Molecular diagnostics: a review / B. Skotarczak // *Veterinarni Medicina*. – 2008. – Vol. 53. – № 5. – P. 229–235.
17. A review of canine babesiosis: the European perspective / [L. Solano-Gallego, Á. Sainz, X. Roura et al.] // *Parasites Vectors*. – 2016. – Vol. 9. – P. 336–338.
18. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe / [T. Welte, A. Torres, D. Nathwani] // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – № 1. – P. 71–79.

Izdevniecība "Baltija Publishing"
Valdeķu iela 62 – 156, Rīga, LV-1058

Iespiests tipogrāfijā SIA "Izdevniecība "Baltija Publishing"
Parakstīts iespiešanai: 2017. gada 30. septembris
Tiraža 150 eks.