

Л.В. Назарчук, Т.О. Терещук, А.М. Чугрієв

СТАН АНТИМЕНІНГОКОКОВОГО ІМУНІТЕТУ ДОНОРОЗДАТНОГО НАСЕЛЕННЯ ЖИТОМИРСЬКОГО РЕГІОНУ ТА ПЕРСПЕКТИВА ОДЕРЖАННЯ АЛОГЕННОЇ АНТИМЕНІНГОКОКОВОЇ ПЛАЗМИ

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», Житомирський обласний центр крові

Проведено обстеження 792 неімунізованих донорів Житомирського регіону на наявність антименінгококових антитіл у сироватці крові. Встановлена наявність сироваткових антименінгококових антитіл з різним титром (від $\leq 1:10$ до $1:1280$) в осіб обох статей, усіх груп крові за системою АВО, протягом року. Високий титр специфічних антитіл ($\geq 1:80$) спостерігали переважно при груповій належності АВ(IV) та А(II) – відповідно $(40,70 \pm 0,99)$ і $(37,90 \pm 0,81)$ %. Сезонні спостереження показали, що високі титри антименінгококових антитіл частіше за все зустрічалися взимку – $(55,60 \pm 1,15)$ %. Результати дослідження є обґрунтуванням перспективи одержання алогенної антименінгококової плазми.

Ключові слова: донороздатне населення, сироваткові антименінгококові антитіла, антименінгококова плазма.

На сучасному етапі суспільного розвитку потреби практичної медицини в імунних алогенних препаратах обумовлені збільшенням кількості інфекційних захворювань. Слід зазначити, що захворюваність та смертність від інфекцій серед дітей посідає перше місце поміж інших причин загибелі [1]. Менінгококова інфекція (MI), викликана *Neisseria meningitidis*, реєструється в усіх кліматичних зонах різних країн світу і є глобальною проблемою охорони здоров'я [2-8].

Рівень захворюваності на цю інфекцію є відносно невисоким порівняно з іншими інфекціями, однак летальність значна і становить від 10 до 15 %. Щороку в світі реєструють близько 500 тис. випадків MI, з яких 50 тис. закінчуються летально [4, 9-14]. *N. meningitidis* має 12 серогруп. Захворювання спричиняють переважно капсулярні серогрупи А, В, С, W 135, Y. У світі спостерігається варіабельність і періодичність щодо розповсюдженості серогруп залежно від географічних зон. Так, у США найбільш розповсюдженими є серогрупи В (33 %), С (28 %) та Y (34 %). Водночас,

захворювання на MI в країнах Азії й Африки асоціюються з серогрупами А та W 135. Збудники серогруп В та С домінують у країнах Європи. *N. meningitidis* серогрупи В у 2009 р. становила 71 %, а серогрупи С, яка раніше була розповсюджена не менше за серогрупу В, спостерігалася лише у 13 % випадків. Такий перерозподіл відбувся, головним чином, через широке впровадження імунізації з використанням кон'югованих вакцин [3-7].

На теперішній час захворюваність на 100 тис. дорослого населення України та зокрема Житомирського регіону на менінгококову інфекцію (табл. 1) коливається від 1,10 до 3,50 (Житомирський регіон), а в Україні – від 0,84 до 2,89. Захворюваність дітей у Житомирському регіоні за останні три роки становила від 5,29 до 10,69 випадків на 100 тис. дитячого населення, а в Україні – від 3,91 до 11,82. Слід зазначити, що показники захворювання на MI у Житомирській області постійно перевищують середньодержавні.

Перевищення захворюваності на MI в Україні порівняно з країнами Європи становить від 1,8 до 5,6 разу (табл. 2).

Близько 15,0 % осіб, які перехворіли на MI, мають ускладнення: втрату слуху, дизлексію, олігофренію, паралічі тощо, що обмежує подальше повноцінне життя [5, 10]. Лікування хворих у більшості випадків ускладнюється через виражену резистентність збудника до антибіотиків, сульфаніламідних препаратів [10-12, 14].

Середня летальність при MI в Україні у 2004 р. сягала 11,0 %, у 2005 р. – 12,5 %, а у регіонах – від 1,7 до 50,0 %; індекс контагіозності біля 15,0 %. Генералізовані форми MI діагностують переважно у дітей, з них на дітей до 5 років припадає 50,0 % захворюваності. Показник летальності серед дітей з 2004 по 2008 рр. у середньому коливався від 12,0 до 16,0 %. Рівень летальності в Україні суттєво не змінився за останні 30 років [4, 9].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Захворюваність населення України та Житомирського регіону на менінгококову інфекцію, 1995-2012 рр.

Рік	Захворюваність на 100 тис. населення			
	Україна		Житомирський регіон	
	Дорослі	Діти	Дорослі	Діти
1995	2,72	10,38	2,90	н.д.
1996	2,89	11,82	3,50	-//-
1997	2,51	10,58	3,20	-//-
1998	2,62	10,56	2,60	-//-
1999	2,34	9,61	3,30	-//-
2000	1,92	7,58	2,50	-//-
2001	2,00	8,52	1,80	7,72
2002	1,97	8,72	2,90	14,50
2003	1,98	9,16	3,19	14,12
2004	2,16	10,07	3,20	15,27
2005	2,03	9,69	1,98	10,72
2006	1,86	9,37	2,67	15,20
2007	1,58	8,13	3,23	18,90
2008	1,58	8,17	2,96	17,53
2009	1,22	6,51	2,07	12,58
2010	1,07	4,92	2,22	10,69
2011	1,23	5,79	1,48	7,53
2012	0,84	3,91	1,10	5,29

Примітка. н.д. – немає даних

Таблиця 2

Захворюваність населення на менінгококову інфекцію в деяких країнах Європи (2005 р.) [4]

Країна	На 100 тис. дорослого населення
Австрія	1,09
Фінляндія	0,42
Німеччина	0,76
Велика Британія	0,36
Італія	1,12
Україна	2,03

Серед соціальних завдань, які стоять перед охороною здоров'я України, важливим та пріоритетним є зниження захворюваності і смертності населення.

Успіх лікування генералізованих форм МІ залежить від своєчасного і правильного призначення антибактерійних препаратів. Основні принципи і стандарти антимікробної терапії відомі та прописані в протоколах лікування інфекційних хвороб, що затверджені наказом МОЗ України від 12.10.2009 р. № 737, де поряд з антибактерійною терапією рекомендовано використовувати свіжозаморожену плазму [15].

На теперішній час існує потреба в розробці алогенних специфічних компонентів та препаратів крові. За даними літератури, ці продукти застосовуються у гострій стадії генералізованого інфекційного процесу, що діють на збудника захворювання та сприяють підвищенню імунологічної резистентності організму. На превеликий жаль, в Україні відсутні як антигенні менінгококові вакцини, так і алогенні антименінгокові препарати [5, 12, 13].

Дані літератури свідчать про те, що доведена клінічна ефективність низки алогенних специфічних імунних препаратів проти стафілококу, правця, синьогнійної палички, протей та ін., але практична медицина відчуває дефіцит цих препаратів [16-19].

Серед причин дефіциту алогенних антибактерійних препаратів слід зазначити: обмеженість кадрів імунних донорів, їх відсторонення при обстеженні та імунізації антигенними препаратами (анатоксином, вакциною) відповідно до чинних нормативних актів, а також відсутність комерційної вакцини, придатної для імунізації донорів з метою одержання імунної плазми, активної проти МІ. Перераховані труднощі

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

організації імунного донорства потребують пошуків джерел сировини для виробництва компонентів та препаратів спрямованої дії.

Науково обґрунтована можливість одержання імунної плазми за рахунок виявлення донорів, які мають у сироватці крові високий рівень природних антибактерійних антитіл або попередньо були імунізовані проти правця, дифтерії, стафілококу [20-27].

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення показників гуморального антименінгококового імунітету неімунізованого донороздатного населення залежно від фенотипу системи АВО (оскільки трансфузії плазми виконуються за груповою належністю) та сезону року для подальшого використання одержаних результатів в організації імунного донорства.

Матеріали і методи

При виконанні роботи нами було обстежено 792 сироватки крові неімунізованих донороздатних мешканців Житомирського регіону віком від 18 до 60 років. Із них: кадрові донори склали 75 осіб (9,50 %); безоплатні – 717 осіб (90,50 %); чоловіки – 598 (75,5 %), жінки – 194 (24,5 %). Групову належність крові ізосерологічної системи АВО обстежених осіб встановлювали методом ізогемаглютинації прямим і зворотним методами – на площині, керуючись вказівками чинної інструкції [28].

Сироваткові антименінгококові антитіла визначали за допомогою реакції непрямой гемаглютинації (РНГА).

При титруванні використовували «Діагностикум еритроцитарний менінгококовий полісахаридний серогрупи В, рідкий» (Підприємство з виробництва бактеріологічних препаратів ім. Г.М. Габричевського «Мікроген», Російська Федерація). Титр антитіл характеризували по кінцевому розведенню сироватки, в якій спостерігалася чітка аглютинація еритроцитів за умови негативного контролю сироватки з несенсибілізованими еритроцитами [29, 30]. Титр антитіл у сироватці крові донороздатного населення 1:80 та вище розцінювали як імунний. Відбір осіб з високим вмістом антименінгококових антитіл проводили за методом скринування.

Результати досліджень та їх обговорення

За результатами досліджень (табл. 3) встановлено, що в сироватці крові неімунізованого донороздатного населення виявляються антименінгококові антитіла в різних титрах: від $\leq 1:10$ до 1:1280. Титри антитіл від $\leq 1:10$ до 1:40 виявлені у сироватці крові 512 (64,6 %) осіб: у 152 (67,6 %) – групи крові 0(I); у 198 (62,1 %) – А(II), у 111 (68,5 %) – В(III), у 51 (59,2 %) – групи АВ(IV). Високі титри сироваткових антименінгококових антитіл (1:80-1:1280) визначені в сироватці крові 280 (35,4 %) обстежених. Ці титри антитіл зустрічаються в сироватці крові людей із різним фенотипом системи АВО: групи 0(I) – у 73 (32,4 %), В (III) – у 51 (31,5 %), а частіше за все в осіб групи АВ(IV) – у 35 (40,8 %) та А(II) – у 121 (37,9 %).

Таблиця 3

Розподіл донорів з різним титром сироваткових антименінгококових антитіл з урахуванням групової належності ($M \pm m$)

Група крові донорів за системою АВО	Кількість донорів	Антименінгококові антитіла, титри															
		$\leq 1:10$		1:20		1:40		1:80		1:160		1:320		1:640		1:1280	
		абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$	абс. число	%, $M \pm m$
0 (I)	225	78	34,70 $\pm 1,69$	35	15,60 $\pm 1,29$	39	17,30 $\pm 1,34$	35	15,60 $\pm 1,29$	19	8,40 $\pm 0,99$	13	5,80 $\pm 0,83$	5	2,20 $\pm 0,52$	1	0,40 $\pm 0,24$
A(II)	319	96	30,10 $\pm 1,63$	41	12,90 $\pm 1,19$	61	19,10 $\pm 1,40$	66	20,70 $\pm 1,44$	32	10,00 $\pm 1,07$	14	4,40 $\pm 0,73$	8	2,50 $\pm 0,56$	1	0,30 $\pm 0,20$
B (III)	162	48	29,60 $\pm 1,62$	27	16,70 $\pm 1,32$	36	22,20 $\pm 1,48$	30	18,50 $\pm 1,38$	12	7,40 $\pm 0,93$	7	4,30 $\pm 0,72$	2	1,20 $\pm 0,39$	0	0,0
AB (IV)	86	23	26,70 $\pm 1,57$	13	15,10 $\pm 1,27$	15	17,40 $\pm 1,35$	16	18,60 $\pm 1,38$	12	14,00 $\pm 1,23$	5	5,80 $\pm 0,83$	2	2,30 $\pm 0,54$	0	0,0
Всього	792	245	30,90 $\pm 1,64$	116	14,60 $\pm 1,25$	151	19,10 $\pm 1,40$	147	18,60 $\pm 1,38$	75	9,50 $\pm 1,04$	39	4,90 $\pm 0,76$	17	2,10 $\pm 0,50$	2	0,30 $\pm 0,17$

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Слід зазначити, що антитіла в титрі 1:640 виявлялися у 17 осіб: групи 0(I) – у 5 (2,2 %), A(II) – у 8 (2,5 %), B(III) – у 2 (1,2 %) та AB(IV) – у 2 (2,3 %). Антитіла в титрі 1:1280 були визначені у 2 осіб: 0(I) – 1 (0,4 %) та A(II) – 1 (0,3 %).

Розподіл антименінгококових антитіл високого титру у сироватці крові донороздатного населення у різні сезони року представлено в табл. 4.

Із наведених даних видно, що висока активність сироваток крові (1:80 – 1:1280) була виявлена у 280 осіб, що склало (35,40±0,96) %. Розподіл сироваток крові із високим титром у різні сезони року був таким: взимку – 110, тобто (55,60±1,15) %; навесні – 67, (33,80±0,93) %; влітку – 38, (19,10±0,77) %; восени – 65, (32,80±0,85) %.

Таблиця 4

Розподіл сироваткових імунних антименінгококових антитіл ($\geq 1:80$) неімунізованих донорів за частотою виявлення у різні сезони року ($M \pm m$)

Сезон року	Кількість досліджених сироваток крові донорів	Частота виявлення антименінгококових антитіл, титр 1:80 – 1:1280	
		абс. число	%, $M \pm m$
Зима	198	110	55,60±1,15
Весна	198	67	33,80±0,93
Літо	198	38	19,10±0,77
Осінь	198	65	32,80±0,85
Зима-осінь	792	280	35,40±0,96

Примітки: 1) зима-літо $p < 0,01$; 2) зима-весна $p < 0,05$; 3) зима-осінь $p < 0,05$.

Таким чином, дані результати досліджень свідчать про те, що у (35,40±0,96) % сироваток крові практично здорового донороздатного населення Житомирського регіону є антименінгококові антитіла високої активності в усі пори року, але достовірно частіше по відношенню до інших сезонів – взимку. Особи з високими титрами антитіл ($\geq 1:80$) можуть бути залучені до кровоздачі, а кров таких донорів може бути сировинною базою для виробництва антименінгококової плазми.

Результати проведеного дослідження є обґрунтуванням одержання аlogenної антименінгококової плазми.

Висновки

1. У сироватці крові 792 неімунізованих донорів Житомирського регіону обох статей, усіх груп крові за системою АВ0, протягом року були виявлені антименінгококові антитіла з титрами від $\leq 1:10$ до 1:1280.

2. За груповою належністю донори, що мають антименінгококові антитіла, розподіляються таким чином: АВ(IV) (40,7 %) > А(II) (37,9 %) > 0(I) (32,4 %) > В(III) (31,4 %).

3. Сироваткові антименінгококові антитіла високих титрів ($\geq 1:80$) достовірно частіше визначалися взимку – (55,60±1,15) % у зіставленні з іншими сезонами року.

4. Кров практично здорового донороздатного неімунізованого населення з високим вмістом ($\geq 1:80$)

антименінгококових антитіл може бути джерелом одержання аlogenної антименінгококової плазми.

Література

1. Інфекції – реальна загроза населенню України / [Ж.І. Возіанова, М.А. Андрейчин, С.О. Крамарев та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 1. – С. 76-78.
2. Крамарев С.О. Сучасний досвід профілактики менінгококової інфекції / С.О. Крамарев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – № 1. – С. 15-18.
3. Крамарев С.О. Менінгококова інфекція: сучасний стан проблеми / С.О. Крамарев // Theoria: мед. вісник. – 2007. – № 7/8. – С. 26-29.
4. Аналіз історій хвороби дітей, що померли від менінгококової інфекції в Україні у 2008 р. / [С.О. Крамарев, Р.О. Моїсеєнко, В.Б. Педан та ін.] // Современная педиатрия. – 2009. – № 5. – С. 14-16.
5. Етіологічна структура гнійних бактеріальних менінгітів в Україні в 1992-2004 роках / Г.А. Мохорт, М.М. Колесников, Т.Г. Глушкевич, Н.М. Жеребко // Сімейна медицина. – 2006. – № 1. – С. 25-26.
6. Клинико-лабораторная характеристика серозных менингитов в Санкт-Петербурге / Е.А. Мурина, М.В. Иванова, З.А. Осипова, А.Л. Мукомолова // Архив патологии. – 2010. – № 6. – С. 32-34.
7. Малый В.П. Полимеразная цепная реакция в диагностике менингококкового менингита / В.П. Малый, Н.В. Винникова, П.В. Нартов // Междунар. мед. журн. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 86-89.
8. Терещук Т.О. Менінгококова інфекція: актуальність проблеми / Т.О. Терещук, А.М. Чугрів // Лікарська справа. – 2011. – № 3-4. – С. 41-44.
9. Харламова Ф.С. Менінгококова інфекція у дітей / Ф.С. Харламова // Лечащий врач. – 2008. – № 1. – С. 8-11.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

10. Анализ ошибок при лечении генерализованной менингококковой инфекции у детей / [М.Ф. Ермаченко, Ю.А. Земин, Р.А. Иванов и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 3. – С. 178-181.
11. Венгеров Ю.Я. Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных менингитов / Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина, Т.Э. Мигманов // Лечащий врач. – 2007. – № 9. – С. 17-21.
12. Трихліб В.І. Менінгококова інфекція / В.І. Трихліб // Therapia: медичний вісник. – 2011. – № 7/8. – С. 40-41.
13. Harrison L.H. Global epidemiology of meningococcal disease / L.H. Harrison, C.L. Trotter, M.E. Ramsay // Vaccine. – 2009. – Vol. 27, Suppl. 2. – P. 51-63.
14. Stephens D.S. Conguering the Meningococcus / D.S. Stephens // FEMS Mikrobiol. Rev. – 2007. – Vol. 31. – P. 3-14.
15. Наказ МОЗ України від 12.10.2009 р. № 737 «Про внесення змін до наказу МОЗ України № 354» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
16. Возможности получения антисинегнойных аллогенных препаратов крови на основе синегнойных антигенов / Л.В. Назарчук, Е.А. Федоровская, И.И. Кучер, Т.И. Ляшенко // Гематология и переливание крови: Респуб. межвед. сборник. – К.: Здоров'я, 1993. – Вып. 28. – С. 90-93.
17. Назарчук Л.В. Влияние аллогенной антисинегнойной и антипротейной плазмы на гуморальный и клеточный иммунитет у пострадавших с тяжелыми ожогами / Л.В. Назарчук // Клінічна хірургія. – 1996. – № 5. – С. 29-30.
18. Перехрестенко П.М. Протиправцевий імуноглобулін: виробництво та забезпечення населення України / П.М. Перехрестенко, Л.В. Назарчук // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2 (64). – С. 5-9.
19. Назарчук Л.В. Результаты дослідження антидифтерійного імунітету донороздатного населення м. Києва / Л.В. Назарчук, О.О. Федоровська, О.А. Мельник // Актуальні питання медичної допомоги населенню: Тези доп. міжнар. симпозиуму (Чернівці, 1996 р.). – Чернівці: Б.в., 1996. – С. 105-106.
20. Назарчук Л.В. Естественный противостафилококковый иммунитет донороспособного населения / Л.В. Назарчук // Физиол. журн. – 1990. – Т. 36, № 1. – С. 82-84.
21. Назарчук Л.В. Природний антисиньогнійний і антипротейний імунітет донороздатного населення / Л.В. Назарчук // Физиол. журн. – 1992. – Т. 38, № 1. – С. 117-120.
22. Назарчук Л.В. Принципи розробки антисиньогнійних і антипротейних препаратів донорської крові: дис. ... д-ра мед. наук / Л.В. Назарчук. – К., 1994. – 338 с.
23. Антидифтерійний імунітет донороздатного населення / Л.В. Назарчук, О.О. Федоровська, В.І. Мироненко, О.А. Мельник // Физиол. журнал. – 1997. – Т. 43, № 1-2. – С. 109-112.
24. Назарчук Л.В. Джерела одержання алогенних антипротейних препаратів крові / Л.В. Назарчук // Гематологія і переливання крові: Міжвід. зб. – К.: Нора-принт, 1998. – Вып. 29. – С. 201-204.
25. Перехрестенко П.М. Шляхи науково-дослідних розробок антиінфекційних препаратів донорської крові / П.М. Перехрестенко, Л.В. Назарчук, О.О. Федоровська // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 1. – С. 5-8.
26. Назарчук Л.В. Специфічні імунні препарати для лікування хворих на лептоспіроз / Л.В. Назарчук, Л.І. Романенко // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 59-62.
27. Перехрестенко П.М. Шляхи розвитку служби крові України / П.М. Перехрестенко, Л.В. Назарчук // Актуальні питання гематології та трансфузіології: Матер. наук.-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 75-річчю ДУ «ІТ НАМН» (Київ, 27-28 жовтня 2011 р.). – К.: Б.в; 2011. – С. 117-120.
28. Наказ МОЗ України від 05.07.1999 р. № 164 «Визначення груп крові за системами АВ0, Резус та імунних антитіл» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>
29. Наказ МОЗ України від 09.07.2004 р. № 354 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>
30. Наказ МОЗ України від 15.04.2005 р. № 170 «Про затвердження методичних вказівок з мікробіологічної діагностики менингококової інфекції та гнійних бактеріальних менингітів» [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>

STATE OF THE ANTIMENINGOCOCCUS IMMUNITY OF DONORABLE POPULATION OF ZHYTOMYR REGION AND PERSPECTIVE TO RECEIVE OF THE ALLOGENIC ANTIMENINGOCOCCUS PLASMA

L.V. Nazarchuk, T.O. Tereshchuk, A.M. Chuhriyev

SUMMARY. *It is carried out the investigation of the availability and the titer of the antimeningococcus antibodies in blood serum of the 792 nonimmunized donors. It is determined the availability of serum antimeningococcus antibodies with different titers (from ?1:10 to 1:1280) in the persons of the both sex, all blood groups (by AB0 system), during all year. The high titer of specific antibodies (?1:80) are determined in the person with AB (IV) (40,70±0,99 %) and A (II) (37,90±0,81 %) blood groups. The season observations have been showed that the high titers of antimeningococcus antibodies are found in winter most frequently (55,60±1,15 %). The results of investigations are the motivation to receive the allogenic antimeningococcus plasma.*

Key words: *donorable population, serum antimeningococcus antibodies, antimeningococcus plasma.*

Отримано 11.11.2013 р.