

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор М.А. Андрейчин

Ю.А. Барштейн,
П.П. Вільянуева,
Ж.І. Возіанова,
Ю.Л. Волянський,
О.Л. Івахів,
Л.Я. Ковальчук,
В.Г. Коляденко,
А.І. Комарова,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
В.Ф. Марієвський,
П.С. Мощич,
Г.К. Палій,
О.П. Сельнікова,
І.О. Ситник (заступник головного редактора),
Г.С. Скрипченко,
І.С. Сміян,
А.Ф. Фролов,
В.П. Широбоков,
А.М. Щербінська.

Л.С. Бондарєв (Донецьк),
А.Д. Вовк (Київ),
В. Гальота (Бид'гощ, Польща),
В.В. Гебеш (Київ),
Л.Л. Громашевська (Київ),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
В.А. Кириленко (Вінниця),
Д.Ф. Кириченко (Вінниця),
С.І. Климнюк (Тернопіль),
С.О. Крамарєв (Київ),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В.П. Малий (Харків),
А.І. Мостюк (Львів),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
Є.В. Нікітін (Одеса),
В.І. Покровський (Москва, Росія),
А.О. Руденко (Київ),
К.М. Синяк (Київ),
А.М. Сокол (Чернівці),
М.С. Суремченко (Дніпропетровськ),
М.Б. Тітов (Львів),
В.М. Фролов (Луганськ),
Л.А. Ходак (Харків),
Є.О. Шабловська (Київ),
О.А. Ярош (Київ).

Науково-практичний медичний журнал

Виходить з 1995 року
щоквартально

Свідоцтво про
реєстрацію KB № 1059

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Журнал
“Інфекційні хвороби”.
Медакадемія,
науковий відділ.
Майдан Волі, 1,
46001, м. Тернопіль,
УКРАЇНА

Тел.: (0352) 22-45-54,
(0352) 22-47-25.

Розповсюдження журналу
за передплатою.

УДК в Тернопільській області
розрахунковий рахунок
№ 35307312101
в НБУ м. Тернопіль
МФО 338415,
код ЄДРПОУ 23587539
Призначення платежу: для ТДМА
на рахунок 07060223000067/1

Дизайн, верстка Галина Жмурко

Друк видавництво “УКРМЕДКНИГА”
Майдан Волі, 1,
46001, м. Тернопіль,
УКРАЇНА

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільської
державної медичної академії
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 12 від 15.05.2001).

Підписано до друку 6.06.2001.

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

- Руденко А.О., Муравська Л.В. (Київ)
Герпесвірусні інфекції людини –
світова проблема 5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Шостакович-Корецька Л.Р., Будаєва І.В.,
Тимофеева Л.В., Маврутенков В.В.,
Козицька Н.М. (Дніпропетровськ)
Клінічна ефективність циклоферону
при гепатиті В 12
- Мішенін В.А., Вінокурова О.М. (Харків)
Досвід використання тіотриазоліну в
лікуванні гострих вірусних гепатитів 15
- Литвиненко Л.М. (Горлівка Донецької обл.)
Актуальні питання серологічної діаг-
ностики кору 18
- Липковська І.В., Писковацький П.М., Ковальсь-
ка Л.Ю. (Одеса)
Актуальність вивчення ураження аор-
ти і аортального клапана при деяких
повільних інфекціях 22
- Савула М.М., Кравченко Н.С. (Тернопіль)
Регіонарна лімфотропна терапія в
лікуванні хворих на деструктивний
туберкульоз легень 26
- Борисова О.О. (Сімферополь)
Стан перекисного окислення ліпідів у
сироватці крові і спинномозковій рідині
дітей з ураженнями нервової системи
при інфекційних захворюваннях 29
- Кучер Л.П., Маланчук Л.М., Петрух Л.І.
(Тернопіль, Львів)
Використання флуренізиду та лазе-
ротерапії у комплексному лікуванні
хронічних сальпінгоофоритів 32
- Дівоча В.П., Мікелашвілі М.Т., Міхальчук В.Н.
(Одеса)
Дія інгібітора трипсиноподібних про-
теаз на грипозну інфекцію в експе-
рименті 35
- Ляшевич О.М. (Кременець Тернопільської обл.)
Взаємозв'язок між інтенсивністю
впливу окремих факторів довкілля і
захворюваністю дітей на гострі рес-
піраторні вірусні інфекції 39

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- Барштейн Ю.А., Андрейчин М.А., Кононенко В.В.,
Вовк А.Д., Федорченко С.В. (Київ, Тернопіль)
Енцефалопатія як прояв поліорганної
патології при вірусних гепатитах 43

CONTENTS

EDITORIAL

- Rudenko A.O., Muravska L.V. (Kyiv)
Herpes-Viral Human Infections – a World
Problem 5

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Shostakovych-Koretska L.R., Budayeva I.V.,
Timopheyeva L.V., Mavrutenkov V.V., Kozyska N.M.
(Dnipropetrovsk)
Clinical Effectiveness of Cycloferon at
Hepatitis B 12
- Mishenin V.A., Vinokurova O.M. (Kharkiv)
Experience of Tiotriazolin Usage in the
Treatment of Acute Viral Hepatitis 15
- Lytvynenko L.M. (Horlivka Donetsk region)
The Actual Questions of Serologic Diagnosis
of Measles 18
- Lypkovska I.V., Pyskovatsky P.M., Kovalska L.Yu.
(Odesa)
Actuality of Study of Aorta and Aortic Valve
Damages at Some Slow Infections 22
- Savula M.M., Kravchenko N.S. (Ternopil)
Regional Lymphotropic Therapy in the
Treatment of Patients with Lung Destructive
Tuberculosis 26
- Borysova O.O. (Simferopol)
Status of Lipid Peroxidation in Blood Serum
and Cerebrospinal Fluid in Infants with
Nervous System Damages at Infectious
Diseases 29
- Kucher L.P., Malanchuk L.M., Petrukh L.I.
(Ternopil, Lviv)
The Application of Flurenizid and Laser
Therapy in the Complex Treatment of
Salpingo-Ophoritis 32
- Divocha V.P., Mikelashvili M.T., Mikhalchuk V.N.
(Odesa)
The Effect of Inhibitor of Trypsin-Like
Proteases on Influenzal Infection in
Experiment 35
- Lyashevych O.M. (Kremenets Ternopil region)
Interrelation Between the Intensity of Some
Environmental Factors and the Infant Acute
Respiratory Virus Infections 39

REVIEWS AND LECTURES

- Barshtein Yu.A., Andreychyn M.A., Kononenko V.V.,
Vovk A.D., Fedorchenko S.V. (Kyiv, Ternopil)
Encephalopathy as the Evidence of
Polyorganic Pathology at Virus Hepatitis 43

ЗМІСТ

<i>Кіселик І.О. (Львів)</i> Метаболізм оксиду азоту та вірусні гепатити. Патогенетичні аспекти	47
<i>Чорновіл А.В., Грицко Р.Ю., Бірка Х.Ю. (Львів)</i> Застосування вітамінів-антиоксидантів в інфектології	50
<i>Міроненко А.П., Мухопад В.О. (Київ)</i> Стратегії та стадії контролю грипу	55
<i>Назарчук Л.В., Романенко Л.І. (Київ)</i> Специфічні імунні препарати для лікування хворих на лептоспіроз	59
<i>Васильєва Н.А., Мисула І.Р. (Тернопіль)</i> Сучасні погляди на патогенез ураження нирок при лептоспірозі	62
<i>Протасевич Г.С., Андрейчин Ю.М. (Тернопіль)</i> Етіологія і патогенез синуситів	67
<i>П'ятночка І.Т., Гришук Л.А., Паламар М.В. (Тернопіль)</i> Ураження печінки у хворих на туберкульоз	74

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

<i>Барштейн Ю.А. (Київ)</i> Історія медицини в пам'ятних медалях	79
<i>Козько В.М., Михайлов Б.В., Каніщев А.В., Нікітіна Н.О. (Харків)</i> Принципи організації психологічної та психотерапевтичної допомоги хворим на вірусні гепатити	82
<i>Руденко А.О., Муравська Л.В., Сидорова Ж.П., Пархомець Б.А. (Київ)</i> Випадок вірусно-бактерійного менінгоенцефаліту, ускладненого абсцедуванням лівої гемісфери мозочка	83
<i>Плештіс С.А., Черняєва О.С., Чітакова А.Е. (Сімферополь)</i> Кір у дитини віком 2 тижні	85

ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Пам'яті видатного вченого – Костянтина Михайловича Синяка	86
П'ятий з'їзд паразитоценологів України	88
Шоста російська конференція «Гепатологія сьогодні» (Москва, 20-23 березня 2001 року)	89
Нарада інфекціоністів у Черкасах	91

CONTENTS

<i>Kiselyk I.O. (Lviv)</i> Nitric Oxide Metabolism and Virus Hepatitis. Pathogenetic Aspects	
<i>Chornovil A.V., Hrytsko R.Yu., Birka Kh.Yu. (Lviv)</i> The Application of Vitamins-Antioxidants in Infectology	
<i>Mironenko A.P., Mukhopad V.O. (Kyiv)</i> Strategies and Stages of Influenza Controlling	
<i>Nazarchuk L.V., Romanenko L.I. (Kyiv)</i> Specific Immune Remedies for the Treatment of Patients with Leptospirosis	
<i>Vasylyeva N.A., Mysula I.R. (Ternopil)</i> Contemporary Views Concerning Pathogenesis of Kidney's Damage at Leptospirosis	
<i>Protasevych H.S., Andreychyn Yu.M. (Ternopil)</i> Etiology and Pathogenesis of Sinusitis	
<i>Pyatnochka I.T., Hryshchuk L.A., Palamar M.V. (Ternopil)</i> Liver Damage in Patients with Tuberculosis	

BRIEF REPORTS

<i>Barshtein Yu.A. (Kyiv)</i> History of Medicine in Memorial Medals	
<i>Kozko V.M., Mykhailov B.V., Kanishchev A.V., Nikitina N.O. (Kharkiv)</i> Organizational Principles of Psychological and Psychotherapeutic Aid to the Patients with Virus Hepatitis	
<i>Rudenko A.O., Muravska L.V., Sydorova Zh.P., Parkhomets B.A. (Kyiv)</i> The Case of Virus-Bacterial Meningoencephalitis Complicated with Abscess Formation of the Left Cerebellar Hemisphere	
<i>Pleshtis S.A., Cherniayeva O.S., Chitakova A.E. (Simferopol)</i> Measles in 2-week Old Infant	

JUBILEES AND EVENTS

To the Memory of the Famous Scientist Kostiantyn Mykhailovych Syniak	
The Fifth Congress of the Parasitocenologists of Ukraine	
The VI th Russian Conference «Hepatology Nowadays» (Moscow, March 20-23, 2001)	
The Conference of Infectionists in Cherkasy	

© Руденко А.О., Муравська Л.В., 2001
УДК 616.98:578.825.11

А.О. Руденко, Л.В. Муравська

ГЕРПЕСВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ ЛЮДИНИ – СВІТОВА ПРОБЛЕМА

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

Наведено дані про герпесвірусні інфекції людини. Описано їх розповсюдження, клінічні прояви, в тому числі детально – ураження нервової системи, методи діагностики і лікування. Дається аналіз власного матеріалу.

Герпесвірусні інфекції належать до найбільш розповсюджених вірусних хвороб. За даними ВООЗ, захворювання, викликані вірусами звичайного герпесу, займають друге місце (15,8 %) після грипу (35,8 %) в якості причин смерті від вірусних інфекцій. У країнах СНД на хронічні герпесвірусні інфекції хворіють не менше 22 млн людей. За даними глобального огляду герпесвірусних досліджень, інфікованість і захворюваність людства з року в рік зростає більш ніж на 10 %, а 90 % дорослого та дитячого населення в усіх країнах світу інфіковані одним або кількома сероваріантами вірусів герпесу. Рецидивуючими герпесвірусними захворюваннями страждають від 2 до 12 % людей, які потребують допомоги протягом всього життя. Про важливість проблеми свідчить епідемія герпесвірусних інфекцій людини у світі, регулярно проводяться наради з прийняттям меморандумів, присвячених розробці методів діагностики та профілактики цих інфекцій [1].

Особливо турбують ураження герпесвірусом нервової системи. Вірусні енцефаліти складають 20-30 % інфекційних уражень центральної нервової системи. Відома етіологічна роль в їх розвитку представників родини герпесвірусів: вірусу звичайного герпесу, варіцелла-зостер, Епштейна-Барра. Епідеміологічні дослідження, проведені у США та Японії, показали, що більше 64 % спорадичних енцефалітів обумовлено вірусами звичайного герпесу [2]. При відсутності специфічної противірусної терапії летальність від герпетичного енцефаліту може перевищувати 70 % і лише 2,5 % таких пацієнтів повністю видужує. Герпетична та цитомегаловірусна інфекції належать до TORCH-комплексу і викликають внутрішньоутробні хвороби. У цьому відношенні



герпесвірусні інфекції стали однією з провідних медико-соціальних проблем на заході ще 20 років тому і набувають загальнодержавного значення у нас.

На сьогодні герпесвірусні інфекції у людини викликають вірус звичайного герпесу 1 та 2 типу (ВЗГ-1 і ВЗГ-2), вірус вітряної віспи – оперізувального лишаю (ВВВ-ОЛ, або варіцелла-зостер), який має офіційну назву «герпесвірус людини типу 3», цитомегаловірус (ЦМВ), або «герпесвірус людини типу 5», вірус Епштейна-Барра (ВЕБ), офіційна назва якого «герпесвірус людини типу 4», віруси герпесу людини типу 6 (ВГЛ-6), 7 (ВГЛ-7) і 8 (ВГЛ-8). На основі біологічних властивостей представники сімейства герпесвірусів поділені на три підсімейства: альфа, бета, гамма. Альфа-герпесвіруси (ВЗГ-1, ВЗГ-2, ВВВ-ОЛ) швидко поширюються, викликають цитоліз і латентні інфекції в нейронах. Бета-герпесвіруси (ЦМВ, ВГЛ-6, ВГЛ-7) повільно розмножуються і викликають цитомегалію та латентну інфекцію в слинних залозах і нирках. Гамма-герпесвіруси (ВЕБ, ВГЛ-8) інфікують лімфоїдні клітини, викликаючи лімфопроліферативні порушення. В антигенному відношенні ці віруси значно відрізняються один від одного, за винятком вірусів звичайного герпесу 1-го та 2-го типів, геноми яких на 50 % гомологічні.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Герпесвіруси – це ДНК-віруси, широко розповсюджені в людській популяції, пантропні, у зв'язку з чим здатні уражати всі органи і системи хазяїна, викликаючи латентну, гостру та хронічну форми інфекції [3].

Шляхи інфікування людини вірусами герпесу: повітряно-крапельний, статевий, трансплацентарний, кровоконтактний (через препарати крові та рановий герпес).

Герпесвіруси вбудовуються в генетичний апарат клітини хазяїна і пожиттєво залишаються в ньому в неактивному стані. Якщо в клітині відбувається розмноження вірусу, то нові віріони, порушуючи клітину, попадають в лімфатичні судини, потім у кров, де знаходяться на формених елементах крові – еритроцитах, тромбоцитах, лімфоцитах. При цьому знижується функціональна активність цих клітин, що призводить до імуносупресії. При нормальній імунній відповіді вірус елімінується з більшості органів і тканин організму, за винятком паравертебральних сенсорних і краніальних гангліїв, де зберігається в латентному стані протягом усього життя хазяїна. Активація вірусів пов'язана з недостатньою активністю макрофагів, Т-лімфоцитів-хелперів, цитотоксичних лімфоцитів, а також зниженням вироблення медіаторів імунітету, в тому числі інтерферонів.

На сучасному етапі особливої уваги заслуговують клінічні прояви герпетичної інфекції у хворих з імунodefіцитами. До групи ризику належать особи з штучною або природною імунodeпресією. Це пацієнти, які перенесли вірусні або бактерійні інфекції, радіаційне опромінення, тяжкі соматичні захворювання, хворі після трансплантації органів або гемотрансфузій, пацієнти з онкологічними захворюваннями, ті, що одержують імуносупресивну хіміотерапію, мають гематологічну патологію, ВІЛ-інфіковані. Імунodefіцитні стани у них характеризуються порушенням різних ланок імунітету, що сприяє активації латентної герпетичної інфекції з клінічною маніфестацією.

Клінічні форми герпетичної інфекції залежать від збудника та локалізації патологічного процесу.

Вірус звичайного герпесу викликає ураження шкіри (герпес губ, обличчя, рук тощо), слизових оболонок (стоматит, гінгівіт, фарингіт та ін.), очей (кератит, кон'юнктивіт, іридоцикліт), вісцеральних органів (пневмонія, гепатит, езофагіт), нервової системи (менінгіт, енцефаліт, мієліт, неврит та ін.), генітальний герпес [4]. Інфікуван-

ня вірусами герпесу здійснюється в постнатальному періоді та в перші 10 днів життя.

Проникнення в організм вірусу варіцелла-зоoster супроводжується виникненням вітряної віспи, яка може перебігати без ускладнень або з менінгоенцефалітом і пневмонією. Персистентна інфекція проявляється оперізувальним герпесом у вигляді локалізованої нервової форми (гангліоневропатія, гангліорадикулопатія), шкірно-слизовистої (ураження шкіри і слизових оболонок у межах одного дерматому), розповсюдженої форми (ураження шкіри, слизових оболонок, очей, органів слуху, статевих органів та ін.), генералізованої (менінгіт, менінгоенцефаліт, пневмонія, гепатит та ін.), дисемінованої форми з ураженням 2-3 і більше органів [5].

Первинна вірусна інфекція Епштейна-Барра характеризується розвитком інфекційного мононуклеозу, а вторинна – пухлин (лімфома Беркита, носоглоткова карцинома, лейкоплакії, В-клітинна лімфома).

ЦМВ-інфекції притаманний субклінічний, латентний перебіг, але в останні роки все частіше трапляються тяжкі форми захворювання, обумовлені первинним інфікуванням або реактивацією вірусу.

Клінічна картина залежить від виду зараження (первинне, реінфекція, реактивація латентного вірусу), шляху інфікування (гемотрансфузії, статевий шлях, трансплантація інфікованого органу, оральний шлях передачі) та стану імунної системи. В імунodeкомпетентних осіб первинне інфікування ЦМВ не супроводжується клінічними симптомами, лише у 5 % дорослих розвивається мононуклеозоподібний синдром. При імуносупресії виникають ЦМВ-пневмонія, езофагіт, гастрит, ентероколіт, коліт, гепатит, ретиніт, ураження нервової системи у вигляді енцефаліту, мієліту, полірадикулопатії, полінейропатії ніг [6, 7].

Зараження ВГЛ-6 відбувається переважно в ранньому віці. Клініка проявляється у вигляді грипоподібної симптоматики з підвищенням температури тіла, збільшенням лімфатичних вузлів, неврологічними синдромами (втомованість, депресія). З первинною гострою ВГЛ-6 інфекцією асоційовані синдром хронічної втоми (міалгічний енцефаломієліт) та раптова екзантема у новонароджених і дітей, інфекційний мононуклеоз, гістіоцитарний некротичний лімфаденіт. З персистентною ВГЛ-6 інфекцією асоційовані лімфопроліферативні захворюван-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ня (лімфаденопатія, імунodefіцит, поліклональна лімфопроліферація та злоякісні лімфоми: неходжкінська лімфома, периферична Т-клітинна лейкемія, В-клітинна лімфома, дерматопатична лімфопатія, хвороба Ходжкіна, синусоїдальна В-клітинна лімфома, плеоморфна Т-клітинна лімфома).

Клінічні прояви ВГЛ-7 інфекції вивчаються. Вважають, що вірус може спричиняти лімфопроліферативні захворювання, раптову екзантему, синдром хронічної втоми та імунodefіциту. Клінічні прояви: гарячка, гепатоспленомегалія, панцитопенія.

ВГЛ-8 – вірус, асоційований із саркомою Капоші (класична, африканська, ятрогенна, СНІД-асоційована форми). Викликає мультифокальне захворювання з переважним ураженням шкіри, внутрішніх органів і лімфатичних вузлів. За біологічними властивостями ВГЛ-8 поділяють на варіанти А, В, С. Варіант А пов'язують з

класичною саркомою Капоші та СНІД-асоційованими ураженнями шкіри і внутрішніх органів, В і С – з лімфопроліферативними захворюваннями: лімфомами, генералізованими лімфаденопатіями, хворобою Кастлемана.

У зв'язку з тропністю герпесвірусів, особливо вірусу звичайного герпесу, варіцелла-зостер, цитомегаловірусу та вірусу Епштейна-Барра до нервової тканини, ураження центральних і периферичних відділів нервової системи є одними з найбільш грізних, не завжди зворотних, захворювань, що тяжко піддаються лікуванню і виникають у результаті інвазії або активації цих вірусів в організмі людини.

Якщо віруси звичайного герпесу 1-го і 2-го типів частіше викликають енцефаліти або менінгоенцефаліти, то вірус Епштейна-Барра і варіцелла-зостер частіше розглядаються як етіологічні фактори при гангліоневритах, мієлітах, полірадикулоневритах.

Таблиця 1

Класифікація неврологічних форм звичайного і оперізувального герпесу [8]

Форма перебігу		
Гостра	Підгостра і хронічна (рецидивна)	Наслідки та резидуальні стани
Центральна нервова система		
Менінгіт, енцефаліт, енцефаломієліт, мієліт, ішемічний інсульт	Менінгіт, енцефаліт, енцефаломієліт, синдром множинного склерозу, синдром паркінсонізму, синдром психічних порушень, гіпоталамічний синдром, церебральний ангіїт	Судомний синдром, психоорганічний синдром, синдром інтелектуально-мнестичних розладів, синдром пірамідно-екстрапірамідних порушень, гіпертензійно-гідроцефальний синдром, астеноневротичний синдром
Периферична нервова система		
Полігангліоневрит: краніальний, спінальний, краніоспінальний, радикуло(полі)гангліоневрит, полірадикулоневрит, мультирадикуло(полі)гангліоневрит, вегетативний (полі)гангліоневрит, вторинна невралгія гострого періоду	Полі(гангліо)неврит, радикуло(полі)гангліоневрит, вегетативний полі(гангліо)неврит	Постгерпетична невралгія, синдром в'ялих парезів, артрогенна контрактура, астеноневротичний і депресивно-іпохондричний синдроми
Поєднані ураження центральної і периферичної нервової системи		
Менінго(енцефало)(мієло)радикулогангліоневрит, менінго(енцефало)(мієло)полірадикулоневрит, менінго(енцефало)(мієло)-мультирадикулогангліоневрит	Арахноїдит, арахнорадикуло(полі)гангліоневрит	Арахноїдит, арахнорадикуло(полі)гангліоневрит, постгерпетична невралгія, синдроми в'ялих і спастичних парезів, астеноневротичний і депресивно-іпохондричний синдроми

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Вірус звичайного герпесу, маючи широку тропність до нервової тканини, може викликати як гостре, так і хронічне ураження мозку. Найчастіше бувають енцефаліт або менінгоенцефаліт. Ураження мозку частіше має ізольований характер без ураження шкіри і слизових оболонок або може бути одним із синдромів генералізованої герпетичної інфекції, яка спостерігається переважно у новонароджених і дітей раннього віку. Вважають, що у новонароджених етіологічним фактором є, в основному, ВЗГ-2, а у дітей старшого віку та дорослих – ВЗГ-1.

Герпетичний енцефаліт виникає як при первинному інфікуванні (30 %), так і при реактивації латентної інфекції (70 %). Шляхи проникнення в мозок – гематогенний і невральний (ретроаксонально). Переважно уражаються базально-медіальні відділи лобної та скроневої часток.

Патоморфологічно виявляються вогнища некрозу з вираженим геморагічним компонентом і набряком речовини мозку, в клітинах знаходяться внутрішньоядерні включення; найчастіше некрози розташовані в сірій (рідше білій) речовині мозку, в скроневих звивинах, медіально-базальних відділах лобних і тім'яних часток.

ВЗГ – полінейротропний вірус і тому уражаються не лише нервові клітини, але й астроцити, олігодендроцити, мікроглія.

Клінічна картина характеризується гострим початком з катаральними явищами з боку верхніх дихальних шляхів, гіпертермією, інтоксикацією, порушенням свідомості у вигляді оглушення з переходом у сопор і кому, їх частота може сягати 90-97 %. Біль голови, блювота, загальна слабкість спостерігаються з початку захворювання, неврологічна симптоматика – у 1-2-й день хвороби або пізніше, що затрудняє ранню постановку діагнозу. Характерний судомний стан у вигляді окремих епілептичних нападів або епілептичного статусу, симптоми вогнищового ураження головного мозку у вигляді розладів пам'яті, нюху, смаку, афазії, алексії, акалькулії, рухових розладів переважно спастичного характеру. Можливий розвиток екстрапірамідної симптоматики – підвищення м'язового тону за екстрапірамідним типом, тризм, різні гіперкінези (тремор, стереотипічні рухи), стовбурової симптоматики з провідними бульбарними симптомами в 1/3 хворих, розлад психічної сфери у вигляді негативізму, галюцинацій (зорових, нюхових, слухових), псевдоделіріозного синдрому, корсаковського психозу, шизо-

френоподібних станів. В існуючій літературі є багато робіт, в яких відзначається, що герпетичні енцефаліти можуть маніфестувати психопатологічними синдромами, які передують появі неврологічної симптоматики.

Є.П. Деконенко і співавтори [9] перебіг герпетичного енцефаліту ділять на 4 періоди: загальноінфекційних проявів (1-21 доба), неврологічних розладів (1-50 днів), реконвалесценції (1-12 місяців), залишкових явищ.

Поряд з типовими формами герпетичних енцефалітів виділяють інші клінічні варіанти: підгострий, хронічний, рецидивний, псевдотуморозний, інсультподібний, стовбуровий, енцефаломієлітний та ін. [10].

Численність клінічних варіантів і типів перебігу герпетичних енцефалітів затрудняє їх своєчасну діагностику та диференціацію, тому обґрунтована рекомендація в усіх випадках неясного генезу абактерійних менінгоенцефалітів перш за все підозрювати герпетичну інфекцію.

Ми згідні з Й.І. Протасом [10], який виділяє енцефалітну форму як таку, при якій протягом усього захворювання відсутні запальні зміни в спинномозковій рідині. Менінгоенцефалітна форма або менінгоенцефаліт супроводжуються розвитком вираженого менінгеального синдрому та запальними змінами в лікворі.

Поява плеоцитозу відстає від клінічних симптомів. Цитоз коливається в межах 10-1 600 в 1 мкл, переважають лімфоцити. На початку захворювання можливий нейтрофільний плеоцитоз. У зв'язку з некротичним характером процесу і можливим руйнуванням у зоні некрозу стінок судин, у лікворі можуть бути еритроцити. Білок зберігається на нормальному рівні або підвищений (0,4-9,9 г/л). Строки нормалізації ліквору коливаються у великих межах – зменшення кількості клітин у спинномозковій рідині починається на 3-4-му тижні, але низький залишковий цитоз (15-30 клітин) зберігається 1,5-2 місяці. У периферичній крові – лейкоцитоз, зсув формули вліво, прискорення ШОЕ. На очному дні набряк сосків зорових нервів, свіжі крововиливи.

При інструментальному обстеженні на ехоенцефалограмі виявляються гіперсинхронні повільні хвилі в лобно-скронево-тім'яних відділах. Комп'ютерна томографія засвідчує вогнища пониженої щільності переважно в скроневих і лобних частках, пізніше – розширення субарахноїдальних просторів, збільшення розмірів шлуночкової системи, атрофічний процес, кісти,

кальцинати. За допомогою магнітно-резонансної томографії можна виявити вогнищеві зміни у вигляді гіперінтенсивних зон у режимі T2.

Наслідки: летальність без лікування ацикловіром становить 60-70 %, з лікуванням – 22-34 %. Залишкові явища у вигляді грубого органічного дефекту (апалічний синдром, вегетативний статус, деменція, епілептичні напади, парези, гіпертензивно-гідроцефальний синдром та ін.) розвиваються без застосування ацикловіру – до 90 %, при його застосуванні – 14 %.

Існує пряма залежність наслідків захворювання від строків початку лікування – при ранньому призначенні специфічної протівірусної терапії наслідки значно покращуються.

Герпетичний енцефаліт, спричинений ВЗГ-2, може розвиватись у новонароджених у перші дні та тижні життя. Дає високу летальність і тяжкі органічні наслідки до 40-90 %. Інфікування відбувається при народженні від матерів, уражених генітальним герпесом. Симптоматика схожа на енцефаліт, викликаний ВЗГ-1. Характерні симптоми недостатності наднирників, ураження печінки, легень, перикарду, герпетична висипка на шкірі та слизових оболонках.

Енцефаліт, викликаний вірусом варіцелла-зостер, має більш сприятливий перебіг, рідко розвиваються коматозні стани, летальність невисока, поряд з ураженням старої кори в патологічний процес втягуються структури стовбуру мозку, мозочка, підкоркових вузлів. Клінічна діагностика цих енцефалітів полегшується тим, що їх обов'язково супроводжують гангліоніти та ураження шкіри.

Герпетичні менінгіти перебігають як серозні, асептичні, не мають чіткої схожості; менінгальний синдром, у тому числі ригідність потиличних м'язів, зберігається досить довго. Плеоцитоз змішаний або лімфоцитарний з домішками еритроцитів.

Герпетичний мієліт рідко трапляється як самостійна форма, частіше як синдром поєднаного ураження центральної та периферичної нервової системи. Домінують сегментарні або провідникові симптоми.

Мієліт, пов'язаний з варіцелла-зостер, може перебігати у вигляді поперечного ураження спинного мозку або набувати перебігу висхідного типу. Відомий варіант герпетичного мієліту із синдромом Броун-Секара або сирінгомієлії.

Герпетичний енцефаломієліт починається з оніміння та печучості в кінцівках, болі в попере-

ково-крижовому відділі, гіперестезії, слабкості ніг, порушення ходи, функції тазових органів. Далі приєднуються пірамідні парези верхніх кінцівок, спастичні парези ніг переходять у змішані або в'ялі, уражається стовбур мозку у вигляді парезів III-IV, VII-VIII і XI-XII пар черепних нервів. Кінцева стадія характеризується розладами дихання внаслідок ураження ядер мозкового стовбуру або спинного мозку. Розлади свідомості незначні. Описані хронічні енцефаломієліти.

Герпетичні гангліоневрити викликаються вірусом варіцелла-зостер, частіше уражаються ганглії грудної локалізації, потім – краніальні, особливо гассерів вузол. При ураженні колінчатого ганглію поряд з герпетичною висипкою в зовнішньому слуховому проході та на барабанній перетинці в патологічний процес втягуються лицевий і кохлеовестибулярний нерви. Рідко спостерігаються гангліоневрити, обумовлені вірусом звичайного герпесу.

Арахноїдит й арахноенцефаліт клінічно маніфестують на етапі хронічного рецидивного перебігу або в резидуальній стадії симптомами ураження черепних або спінальних нервів, пірамідними знаками, ознаками внутрішньочерепної гіпертензії та змінами ліквору.

Етіологічна діагностика герпетичної інфекції з ураженням нервової системи базується на знаходженні віріону, виявленні геному вірусу за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), виявленні антигена вірусу, вивченні динаміки специфічних антитіл.

Найбільш достовірним є метод виділення вірусів на клітинах курячих ембріонів і лабораторних тваринах при їх зараженні кров'ю, спинномозковою рідиною, тканиною мозку. Але цей метод не знайшов поширення у зв'язку з трудомісткістю процесу, тривалістю культивування та високою вартістю дослідження.

Для швидкої діагностики використовується реакція імунофлюоресценції, яка виявляє вірусні антигени в спинномозковій рідині та відбитках мозку. Найбільш розповсюджений імуноферментний аналіз, який виявляє специфічні антитіла IgM, IgG у лікворі та крові. Виявлення антитіл класу M свідчить про свіжу інфекцію – гостре захворювання, реінфекцію або загострення латентної інфекції. Зростання титру IgG свідчить про перебіг хронічного процесу. Визначення титру антитіл у спинномозковій рідині є більш специфічним і чутливим методом, ніж у сироватці крові.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ПЛР визначає наявність ДНК вірусів родини герпесу в сироватці крові та, особливо, в лікворі. За чутливістю та специфічністю ПЛР не посту- пається дослідженню біоптатів мозку.

ПЛР може бути використана для контролю лікування. При лікуванні ацикловіром ПЛР стає негативною протягом 5 днів. Якщо ПЛР вияв- ляється позитивною в кінці курсу лікування, то, беручи до уваги можливість рецидивування, те- рапію слід продовжити.

Для етіологічної розшифровки можна кори- стуватися цитологічним методом вивчення мор- фологічних змін у клітинах, інфікованих герпес- вірусами, але він мало специфічний. Посмерт- не патоморфологічне дослідження виявляє в клітинах мозку характерні для герпетичного ура- ження внутрішньоядерні включення Коудрі.

Головними напрямками терапії герпетично- го енцефаліту є дія на збудника, боротьба з набряком мозку, регуляція функції дихання та серцево-судинної діяльності, підтримка водно- електrolітного балансу, протизапальна, імунो- модулювальна, дезінтоксикаційна терапія, про- тисудомна терапія, профілактика та лікування вторинних бактерійних і трофічних ускладнень, тромбозу глибоких вен гомілки, відновлюваль- на терапія.

При лікуванні герпетичних інфекцій слід до- держуватись етапності:

I етап – лікування в гострий період хвороби (рецидив) складається з призначення протигер- петичних препаратів, природних антиоксидантів, інгібіторів простагландинів, препаратів інтерфе- рону та його індукторів, імуноглобулінів.

II етап – це терапія в стадії ремісії (імуномо- дулятори, адаптогени природного походження, при вираженій імуносупресії – гормони тимуса).

III етап – динамічне спостереження і реабі- літація хворих на герпетичну інфекцію.

Противірусні препарати: ацикловір (зовіракс, віролекс), валацикловір (валтрекс), фамцикловір (пенцикловір), ганцикловір (цимевен, цитовен), фоскарнет. Засоби імунозамісної та інтерфе- ронозамісної терапії: специфічні гамма-, імуно- глобуліни (людський імуноглобулін, цитотект, інтраглобулін, пентаглобулін, везикбулін, сандо- глобулін) та інтерферони і їх індуктори (людсь- кий лейкоцитарний інтерферон, лаферон, віа- ферон, реаферон, реальдирон, роферон А, інтрон А, ларифан, ридостин, аміксин, цикло- ферон, неовір, віферон, лейкоінтерферон, валферон, кагоцел, ізопринозин, гропринозин).

Серед противірусних засобів препаратом вибору є ацикловір. Особливість ацикловіру в тому, що він активується тільки в інфікованих клітинах у присутності вірусної тимідинкінази. Неінфіковані клітини продовжують нормальну життєдіяльність. Вірусна тимідинкіназа розпочи- нає ланцюгову реакцію фосфорилування, в ре- зультаті якої утворюється ацикловір трифосфат, який має більш високий ступінь споріднення з вірусною ДНК-полімеразою, ніж з клітинною. Він підсилено захищає нуклеотидні попередники вірусної ДНК, блокуючи реплікацію вірусу. Пре- перат добре проникає через гематоенцефаліч- ний бар'єр, активний саме проти герпесвірусів. Його противірусна активність в порядку змен- шення виглядає так: віруси звичайного герпесу 1-го і 2-го типу, віруси вітряної віспи – оперізу- вального лишаю, вірус Епштейна-Барра, ЦМВ, вірус герпесу людини 6-го і 7-го типів, у яких відзначається нестача вірусної тимідинкінази, що потребує для пригнічення вірусів більш ви- сокої концентрації препарату. При розвитку ре- зистентності окремих штамів герпесвірусів до ацикловіру призначають фоскарнет або ганцик- ловір (цимевен). Ганцикловір у багато разів ак- тивніший від ацикловіру при цитомегаловірусній інфекції, але його не слід призначати дітям.

При застосуванні противірусних препаратів слід здійснювати контроль за показниками крові, печінкових ферментів, сечовини, креатиніну.

Особливості перебігу герпетичної інфекції вивчені у хворих, які перебували на лікуванні в клінічному відділі інституту.

Під спостереженням за останні 10 років (1991-2000 рр.) знаходилось 320 хворих на різні форми герпетичної інфекції. Серед них було 26 осіб з розповсюдженим рецидивним уражен- ням шкіри та слизових оболонок вірусом зви- чайного герпесу, 98 – з гангліонітом, 4 – менін- гоенцефалітом, 2 – енцефалітом, 1 – контрала- теральним геміпарезом, викликаними вірусом варіцелла-зостер. Решта 189 були з ураження- ми центральної та периферичної нервової сис- теми ВЗГ, ЦМВ, ЕБВ – 65 хворих на енцефаліт, 28 – на менінгоенцефаліт, 30 – енцефаломієліт, 21 – енцефало- або менінгополірадикулоне- рит, 45 – арахноенцефаліт. Крім вірусу звичай- ного герпесу, у 13 етіологічним агентом був цитомегаловірус (6 – енцефаліт, 4 – енцефа- ломієліт, 3 – арахноенцефаліт), у 3 – вірус Еп- штейна-Барра (2 – енцефаліт, 1 – арахноенце- фаліт), у 4 хворих на енцефаломієліт – асоціа-

ція ВЗГ та ЕБВ, у двох хворих на енцефаліт – асоціація ЦМВ та ЕБВ, у 16 (2 – енцефаліт, 6 – енцефаломієліт, 8 – арахноенцефаліт) – асоціація вірусу звичайного герпесу та цитомегаловірусу.

Наслідки недуги залежали від своєчасної госпіталізації хворих на енцефаліт і менінгоенцефаліт герпесвірусної природи і строків призначення комплексної, в першу чергу – специфічної протівірусної терапії.

Померло 19 хворих, з них 13 – на енцефаліт і 6 – на менінгоенцефаліт.

Таким чином, герпетичні інфекції є великою проблемою у світі та в Україні. Ураження нервової системи характеризуються різноманітністю, тяжким перебігом, потребують тривалого дорогого лікування, яке не завжди дає позитивні результати.

Література

1. Диагностика герпесвирусных инфекций человека: Меморандум совещания ВОЗ // Бюлл. ВОЗ. – 1991. – Т. 69, № 3. – С. 11-19.
2. Ishii K., Kamel S., Takasu T. Epidemiology of virus-related infections in Japan // Nippon. Rinsho. Japan. J. Clin. Med. – 1997. – V. 55. – P. 839-848.
3. Хахалин Л.Н., Абазева Ф.И. Принципы патогенетической противогерпетической химиотерапии острых и рецидивирующих герпесвирусных инфекций // Терапевт. архив. – 1995. – № 1. – С. 55-59.

4. Исаков В.А. Современные методы лечения герпетической инфекции // Terra Medica. – 1997. – № 3. – С. 2-7.

5. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция: клиника и лечение. – Санкт-Петербург: ССЗ, 2000. – 367 с.

6. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция // Новый медицинский журнал. – 1997. – № 2. – С. 2-6.

7. Кононенко В.В. Клініка, діагностика, лікування цитомегаловірусного енцефаліту у дорослих // Лікарська справа. – 1999. – № 5. – С. 61-64.

8. Михайленко А.А. Герпетические инфекции // Дифференциальная диагностика нервных болезней. – Санкт-Петербург, 1997. – С. 316-327.

9. Деконенко Е.П., Куприянова Л.В., Рудометов Ю.П. и др. Эпидемиологическая структура и клинические особенности вирусных неэпидемических энцефалитов в средней полосе России // Неврологический журнал. – 1998. – № 1. – С. 14-18.

10. Протас И.И. Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия). – Минск: МЕТ, 2000. – 176 с.

HERPES-VIRAL HUMAN INFECTIONS – A WkRLK PRkBLEM

A.O. Rudenko, L.V. Muravska

SUMMARY. The data about herpes-viral human infections are presented in the article. There have been described their spreading, clinical picture, the damage of nervous system as well as diagnostics and treatment methods. The analysis of own material is given.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2001
УДК 616.36-002.14-022:578.891-085.33]-036.8

**Л.Р. Шостакович-Корецька, І.В. Будаєва, Л.В. Тімофєєва, В.В. Маврутенков,
Н.М. Козицька**

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИКЛОФЕРОНУ ПРИ ГЕПАТИТІВ

Дніпропетровська державна медична академія, міська клінічна інфекційна лікарня
м. Дніпропетровськ

Вивчено клінічну ефективність циклоферону у хворих на гострий (ГГВ) і хронічний гепатит В (ХГВ). Встановлено, що таке лікування приводить до значно швидшого зникнення клінічних і лабораторних ознак недуги. Циклоферон може бути препаратом вибору для запобігання хронізації процесу при затяжних формах ГГВ. Показано, що при ХГВ цей препарат може застосовуватися як окремо, так і в комбінації з глюкокортикостероїдами. Потребує перспективної розробки та вивчення застосування циклоферону при холестатичному варіанті ГГВ і лікування ХГВ з вираженим автоагресивним компонентом.

Гепатит В є важливою проблемою медицини у зв'язку з широким епідемічним розповсюдженням та проблемними питаннями вибору терапії [1]. У клінічній імунології накопичено достатньо великий досвід із застосування різних груп імуноотропних препаратів. Призначення імуномодуляторів потребує великої обережності тому, що імуноотропні препарати можуть сприяти появі не завжди бажаної відповіді з неадекватними імунними порушеннями та не передбачуваними наслідками. Тому слід віддавати перевагу тим імуноактивним препаратам, дія яких пов'язана не з активним втручанням у функцію імунної системи, а з активацією власних імунних механізмів. У цьому плані перспективним напрямком є застосування індукторів синтезу ендogenousного інтерферону (інтерферони належать до цитокінів [2] і виконують контрольнорегуляторні функції), які мають ряд значних переваг перед відомими препаратами інтерферонів [3]. Процес індукції утворення ендogenousного інтерферону є більш фізіологічним і контролюється самим організмом.

Антигенна різноманітність, здатність до мутацій, слабка імуногенність вірусу гепатиту В обумовлюють особливості імунної відповіді з великим діапазоном від адекватного до надмірно-

го або слабкого. Вже доведено, що одним з основних механізмів імуногенезу вірусного гепатиту є знижена інтерференова відповідь. Характер імунної відповіді значною мірою визначає частоту тяжких форм, фульмінантний перебіг, розвиток цирозу та малігнізації [3]. Тому можливість компенсації дефіциту синтезу ендogenousного інтерферону набуває при HBV-інфекції найбільш важливого значення. У 10-25 % хворих на ГГВ розвивається хронічний гепатит. Захворювання може перебігати із значною або слабкою реплікативною активністю чи відсутністю реплікації. Зараз у терапії гострого та хронічного гепатиту В у дорослих широко застосовуються препарати рекомбінантного інтерферону (реаферон, віаферон, інтрон, лаферон). Разом з тим терапія препаратами інтерферонів у дітей не має широкого застосування у зв'язку з недостатньою кількістю досліджень, відсутністю чітких рекомендацій щодо дозування, наявністю побічних ефектів, достатньо великою кількістю протипоказань. Крім того, досить велика вартість циклу лікування навіть вітчизняними препаратами інтерферонів також обмежує їх широке застосування. Необхідно відзначити, що, за даними зарубіжної періодики [4], через 3-9 міс. від початку терапії інтерфероном у хворих починають вироблятися антитіла до інтерферону, що може нейтралізувати протівірусну активність препарату та сприяти активації захворювань з автоімунним механізмом (цукровий діабет, автоімунний артрит, автоімунний тиреоїдит та ін.). Зазначені фактори ще раз підкреслюють, що альтернативним і перспективним шляхом терапії гепатиту В є застосування індукторів ендogenousного інтерферону. Циклоферон належить до класу похідних акридооцтової кислоти. Препарат має такі основні біологічні ефекти: індукція синтезу альфа-, бета- та гамма-інтерферону в імунокомпетентних клітинах (моноцитах, макрофагах, лімфоцитах, куп-

ферівських клітинах печінки), активація ендогенних нуклеаз, що сприяє реалізації протівірусної активності, стимуляція механізмів фагоцитозу, активація кістково-мозкового утворення, протизапальна дія внаслідок пригнічення прозапальних цитокінів інтерлейкіну-8 (IL-8), тумор-некротичного фактору (TNF- α) та ін. [4]. Позитивною властивістю цього препарату є відсутність агресивної імунотоксичної дії, він не має власне цитотоксичного ефекту, мутагенної, канцерогенної, тератогенної, ембріотоксичної дії.

Метою дослідження було вивчення клінічної ефективності циклоферону у хворих на ГГВ і ХГВ.

Матеріали і методи

Проведено аналіз клінічної ефективності циклоферону при гепатиті В у 38 хворих віком від 10 до 34 років. Серед них було 9 дітей, інші – дорослі. Клінічні та лабораторні прояви захворювання залежно від віку достовірно не відрізнялися. Усі пацієнти були розділені на дві основні групи: 1-а група – 20 осіб з ГГВ, 2-а група – 18 хворих на ХГВ. Верифікація діагнозу гепатиту В проводилася за допомогою методів імуноферментного аналізу (виявлення в сироватці крові HBsAg, Ab-HBcIgM, HBeAg, Ab-HBe) та полімеразної ланцюгової реакції (виявлення ДНК вірусу).

У всіх хворих на ГГВ була середньотяжка форма захворювання, 3 дорослих мали значний холестатичний синдром (яскрава жовтяниця, нестерпний свербіж шкіри, гіпербілірубінемія до 250-300 мкмоль/л на фоні невеликих показників трансаміназ, великі показники холестерину, α -ліпопротеїдів, лужної фосфатази).

Циклоферон при ГГВ призначали з перших днів хвороби або включали на іншому етапі захворювання при наявності ознак активної реплікації. Для дорослих циклоферон призначали у дозі 250 мг внутрішньом'язово, одноразово на добу на 1-у, 2-у, 4-у, 6-у, 8-у, 10-у, 12-у, 14-у, 16-у, 18-у, 20-у, 22-у, 24-у, 28-у добу курсом 14 ін'єкцій (схема 1). У дітей доза циклоферону становила 6-8 мг/кг внутрішньом'язово, одноразово на добу за вказаною схемою.

Група хворих на ХГВ була неоднорідною: 5 пацієнтів спостерігали з уперше виявленим ХГВ, які не отримували попереднє лікування глюкокортикостероїдами, у решти 13 хворих було загострення ХГВ високої та помірної активності. Стаж хвороби у таких осіб становив від 1,5 до 4 років. Циклоферон при ХГВ призначали пролонгованим курсом: дорослим – 250 мг, дітям – 6-10 мг/кг внутрішньом'язово, одноразово на добу на 1-у, 2-у, 4-у, 6-у, 8-у, 10-у, 12-у, 14-у, 16-у, 18-у добу, а потім у тій же дозі 1 раз у 5 днів протягом 3-6 міс.

Контрольну групу склали 40 хворих на ГГВ, лікування яких обмежувалося тільки базисною терапією. Контрольна група хворих на ХГВ включала 20 пацієнтів з великою та помірною активністю патологічного процесу, зі стажем захворювання від 1,5 до 6 років, усі хворі отримували терапію глюкокортикостероїдами.

Система контролю для хворих на ГГВ включала динаміку маркерів HBV (HBsAg, Ab-HBcIgM, HBeAg, Ab-HBe), результатів біохімічних тестів (тривалість гіпербілірубінемії, гіперферментемії), а після 6 міс. – наявність чи відсутність ознак хронізації патологічного процесу. У хворих на ХГВ крім цього враховувалася тривалість ремісії.

Результати досліджень та їх обговорення

Показанням для призначення циклоферону при ГГВ у 15 осіб була середньотяжка форма хвороби (значні прояви інтоксикації та синдрому жовтяниці), решта 5 пацієнтів почали лікуватися циклофероном з 20-25-ї доби хвороби у зв'язку зі збереженням високих показників синдрому цитолізу та наявності маркерів персистенції вірусу гепатиту В (HBsAg, Ab-HBcIgM, HBeAg).

У всіх хворих на ГГВ встановлено позитивний ефект від застосування циклоферону. Рівень АлАТ нормалізувався значно раніше (на 5-7 днів) порівняно з контрольною групою ($P < 0,005$), у 64,3 % осіб з цієї групи тривалість гіперферментемії не перевищувала 3 тиж. У контрольній групі подібна динаміка відзначалася тільки у 28,7 % хворих. Маркери вірусу гепатиту В (HBsAg, HBeAg, Ab-HBcIgM) зникали до 10-20-ї доби хвороби, і тільки у 2 хворих (10 %) наявність маркерів HBV-інфекції спостерігалася до 30-45-ї доби, у той час як у 18 осіб (45 %) контрольної групи зазначені маркери зберігалися протягом 1,5-2 міс. ($P < 0,05$), а у 2 пацієнтів реєструвалися протягом всього періоду спостереження (до 6 міс.). Усі хворі досліджуваної групи відзначали значне покращання самопочуття (зменшення слабкості, нудоти, анорексії, болю в животі) вже після 2-3 ін'єкцій, синдром жовтяниці у таких пацієнтів зникав, у середньому, на 3-4 дні раніше порівняно з контрольною групою, розміри печінки та селезінки зменшувалися вже на 3-5-у добу від початку терапії циклофероном. Аналіз наслідків підтвердив позитивні результати терапії циклофероном. Так, у жодного хворого досліджуваної групи не було зафіксовано затяжного перебігу та хронізації процесу. У контрольній групі в 6 хворих був затяжний перебіг (15 %) та у 2 пацієнтів (5 %) сформувався хронічний гепатит.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Окрему групу становили хворі (3 особи) із значним холестатичним синдромом, у яких застосування циклоферону не посилювало проявів холестази, але й біохімічні показники мало відрізнялися від хворих з холестатичним синдромом контрольної групи. Слід вказати на необхідність продовження вивчення клінічного ефекту застосування циклоферону у хворих на ХГВ із синдромом холестази.

Таким чином, отримані результати показали клініко-лабораторну ефективність циклоферону при гострій HBV-інфекції, що дозволяє рекомендувати препарат для широкого застосування при прогресивному перебігу ГГВ. Застосування циклоферону дозволяє значно обмежити обсяг терапії у рамках дієтичних рекомендацій і призначення полівітамінів, що має й економічний ефект.

Показаннями для призначення циклоферону при ХГВ є: висока або помірна активність показників трансаміназ, позитивні маркери HBV-інфекції, відсутність ефективності попередньої терапії глюкокортикостероїдами. Аналіз застосування циклоферону у хворих на ХГВ показав різноманітність відповіді на терапію. Оцінку ефективності лікування циклофероном зазначеної групи проводили за такими критеріями: первинна ремісія реєструвалася після повної нормалізації показників АлАТ двічі з інтервалом в 1 міс.; тривала ремісія – при збереженні нормального рівня АлАТ протягом 6 міс. після лікування; відсутність ремісії – при відсутності позитивної динаміки через 3 міс. В 11 хворих (61,1 %) наставала первинна ремісія після 1,5-3-місячного застосування циклоферону, при цьому подальша стабільна ремісія спостерігалася у 7 хворих (38,8 %), у решти 4 осіб з цієї групи відзначалася помірна активація патологічного процесу через 4-7 міс. після лікування, що потребувало повернення до повторного курсу терапії циклофероном за наведеною схемою 2. Нормалізація показників у таких хворих наставала через 1,5-3 міс. після повторного призначення циклоферону. У 4 хворих (22,2 %) наставала стабільна ремісія протягом усього періоду спостереження (1-1,5 роки). 7 пацієнтів з ХГВ на початку лікування отримували преднізолон або дексаметазон у дозі 1-1,5 мг/кг/добу (в перерахунку на преднізолон) у дітей та 40-60 мг/добу у дорослих протягом 2-3 тиж., після чого дозу глюкокортикостероїдів знижували 1 раз у 5 днів. Курс такого лікування становив від 2 до 4 міс. Необхідність застосу-

вання глюкокортикостероїдів у таких осіб була обумовлена наявністю значного автоагресивного компонента (гепатолієнальний синдром з переважним збільшенням селезінки, помірна гіпербілірубінемія, диспротеїнемія, зростання більш ніж у 2 рази α -глобулінової фракції, гіпоальбумінемія). Циклоферон таким хворим призначали на фоні зниження доз глюкокортикостероїдів, решта пацієнтів змушена була отримувати підтримуючу дозу стероїдів у комплексі з терапією циклофероном. У 3 хворих (16,3 %) була відсутня позитивна динаміка від застосування циклоферону. Саме ці хворі з негативним ефектом від терапії мали ознаки автоагресивного компонента та великий стаж захворювання. Узагальнення статистичного аналізу застосування циклоферону при ХГВ дозволяє відзначити переважно позитивний терапевтичний вплив препарату у більшості хворих (61 %).

Стабільну ремісію у контрольній групі спостерігали у 2 осіб (10 %, $P < 0,05$), первинну ремісію – у 9 хворих (45 %, $P < 0,05$), з них у 6 пацієнтів поверталася активність патологічного процесу через 4-6 міс. Ефект від проведеної терапії був відсутнім у 9 хворих (45 %) цієї групи, як і в досліджуваній групі переважали ознаки автоагресивного перебігу, що й зумовило негативні особливості динаміки захворювання. Отже, позитивний ефект від терапії хворих на ХГВ у контрольній групі становив 55 % ($P < 0,05$).

Таким чином, проведений аналіз застосування циклоферону при гострій і хронічній формах гепатиту В дозволяє зробити висновок про його високий позитивний ефект і запропонувати для широкого використання у лікувальній практиці.

Висновки

1. Циклоферон високоефективний при лікуванні гострих форм гепатиту В. При цьому значно раніше зникають клінічні та лабораторні прояви недуги.

2. Циклоферон може бути препаратом вибору для запобігання хронізації процесу при затяжних формах ГГВ.

3. Циклоферон може застосовуватися для лікування хворих на ХГВ як окремо, так і в комбінації з глюкокортикостероїдами.

4. Потребує перспективної розробки та вивчення застосування циклоферону при холестатичному варіанті ГГВ і лікування ХГВ з вираженим автоагресивним компонентом.

5. Враховуючи досить високу клінічну ефективність препарату при його відносно невеликій вартості необхідно відзначити й економічну доцільність застосування циклоферону і рекомендувати його у лікувальній практиці.

Література

1. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – Изд. 2-е. – С.-Пб.: Гиппократ, 1998. – 331 с.
2. Грачева Л.А. Цитокины в онкогематологии. – М.: Медицина, 1996. – 284 с.
3. Противовирусные средства / Ершов Ф.И., Голубев С.Ю., Коваленко А.Л., Ариненко Р.Ю. – С.-Пб.: Сотис, 1996. – 384 с.
4. Ершов Ф.И. Система интерферонов в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1997. – 188 с.

CLINICAL EFFECTIVENESS OF CYCLOFERON AT HEPATITIS B

L.R. Shostakovych-Koretska, I.V. Budayeva, L.V. Timopheeva, V.V. Mavrutenv, N.M. Kozytska

SUMMARY. *Clinical effectiveness of cycloferon in patients with acute (AHB) and chronic hepatitis B (CHB) has been studied. Such treatment was established to results in rapid disappearance of clinical and laboratory signs of the disease/ Cycloferon can serve as the alternative remedy for the prevention of process chronization at lingering forms of AHB. This remedy was shown to be used at CHB both separately and in combination with glucocorticosteroids. The application of cycloferon at cholestatic variant of AHB and treatment of CHB with marked autoaggressive component need the perspective elaboration and studying.*

© Мішенін В.А., Вінокурова О.М., 2001
УДК 616.36.-0.02-085.224

В.А. Мішенін, О.М. Вінокурова

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ В ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

Харківський державний медичний університет

Показана висока ефективність нового гепатопротектора тіотриазоліну порівняно з іншими гепатопротекторами та базисною терапією при лікуванні гострих вірусних гепатитів (ВГ). Це підтверджується швидким зникненням симптомів хвороби і більшим відсотком хворих з нормалізацією АлАТ та білірубіну сироватки крові на час виписки зі стаціонару. Строки лікування у стаціонарі були найменшими при використанні тіотриазоліну порівняно з іншими гепатопротекторами.

При ВГ традиційно широко застосовуються гепатопротектори різних класів [1-5]. Серед них препарати з класу рослинних біофлавоноїдів, такі як карсил, легалон, силібор [4-6]; есенціальні фосфоліпіди – есенціалє, ліпостабіл [2, 4-6] та препарати інших класів. Відомості про їх ефективність відрізняються від дуже оптимістичних до сумнівних, як, наприклад, есенціалє [1, 3, 6]. По-

ряд з цим продовжуються пошук і розробка нових препаратів гепатопротекторної дії. Частина авторів наполягає на тому, що їх потрібно застосовувати, починаючи з періоду ранньої реконвалесценції [1].

Зважаючи на це, нашу увагу привернув синтетичний препарат вітчизняної розробки та виробництва – тіотриазолін, який раніше використовувався для лікування хворих на хронічні гепатити, цирози печінки, в оперованих з приводу механічної жовтяниці, жовчнокам'яної хвороби [7-10]. Ефект від дії цього препарату зумовлений його протиішемною, мембраностабілізуювальною, антиоксидантною та імунomodуювальною якостями. Цей препарат запобігає загибелі гепатоцитів, знижує ступінь жирової інфільтрації та розповсюдження централобулярних некрозів печінки, стабілізує зону некрозу.

Метою роботи було вивчити ефективність препарату при гострих вірусних гепатитах (ГВГ)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

і порівняти його з широко використовуваними в лікарській практиці препаратами та загальноприйнятою базисною терапією.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 150 хворих на ГВГ, відібраних методом вільної вибірки і розбитих на 5 груп (по 30 осіб) залежно від способу лікування. Хворі першої групи приймали тіотриазолін, другої – есенціале, третьої – карсил, четвертої – силібор, п'ятої – базисну терапію, яка в легких випадках складалась з лікувального режиму, дієтотерапії та призначення полівітамінів. У середньотяжких випадках до цих призначень приєднувалися 5 % розчин глюкози, зрідка – трисоль.

Тіотриазолін призначали по 1 таблетці (100 мг) 3 рази на день, інші гепатопротектори – у загальноприйнятих дозах. Лікування в групах починали з 2-3-го дня перебування у стаціонарі і продовжували до виписки.

Групу хворих, які лікувалися тіотриазоліном, становили 23 чоловіки та 7 жінок, вік їх коливався від 17 до 37 років; одному хворому було 52 роки та одному – 73 роки. Гепатит А (ГА) діагностовано у 22 хворих, гепатит В (ГВ) – у 6, нерозшифрований епідеміологічно – у 2 осіб. Легкий перебіг ГА відзначено в 10 хворих, середньотяжкий – у 12, ГВ мав середньотяжкий перебіг у 6 пацієнтів, нерозшифрований середньої тяжкості – у 2.

У групі хворих, які лікувалися есенціале, було 16 чоловіків і 14 жінок, вік яких коливався від 19 до 38 років, один хворий був віком 43 роки та один – 60 років. ГА спостерігався у 25, ГВ – у 5 пацієнтів. Серед хворих на ГА легкий перебіг був у 18, середньотяжкий – у 7; серед хворих на ГВ легкий перебіг був у 4, середньотяжкий – в 1.

У групі хворих, які лікувалися карсилом, було 16 чоловіків і 14 жінок віком від 16 до 37 років, одному пацієнту було 43 роки та ще одному – 56 років. ГА був у 24 осіб цієї групи, ГВ – у 5, ще в одного пацієнта виявлено гепатит С. Серед хворих на ГА легкий перебіг мали 13 осіб, середньотяжкий – також 13. Серед пацієнтів з ГВ легкий перебіг був в 1, середньотяжкий – у 2, хворий на ГС мав середньотяжкий перебіг.

У групі хворих, які лікувалися силібором, було 17 чоловіків і 13 жінок віком від 16 до 60 років. ГА мали 29 осіб, ГВ – 1 пацієнт. При ГА легкий перебіг недуги спостерігався в 23, середньотяжкий – у 6 осіб, у хворого на ГВ був середньотяжкий перебіг.

У групі хворих, що отримували базисну терапію (контрольній), було 9 чоловіків та 21 жінка віком від 16 до 62 років. На ГА страждали 26 пацієнтів, на ГВ – 3, на ГС – 1. Серед хворих на ГА легкий перебіг був у 25, середньотяжкий – в 1 пацієнта. У хворих на ГВ і ГС перебіг

був легким. Таким чином, групи були схожими за статтю, віком, видом гепатитів. За тяжкістю перебігу вони дещо відрізнялися. Серед хворих, які отримували тіотриазолін, переважали пацієнти з середньотяжким перебігом, тоді як серед лікованих силібором і базисною терапією, – хворі з легким перебігом хвороби. Висновки про ефективність лікування робилися на основі порівняння клінічних показників у різних групах, термінів від початку лікування до виписки, біохімічних показників.

Крім загальноприйнятого клінічного обстеження були застосовані методи специфічної діагностики: виявлення HAV-IgM, HBsAg, HBe-IgM, анти-HCV за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Крім того, використовувались сучасні біохімічні тести: визначення білірубину та його фракцій, активності АлАТ, тимолової і сулемової проб.

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що в групі, яка отримувала тіотриазолін, не зважаючи на те, що в ній було більше хворих із середньотяжким перебігом, ніж в інших, швидше нормалізувалось забарвлення сечі та калу, зникали жовтяничне забарвлення шкіри та склер, відбувалась нормалізація розмірів печінки (табл. 1). Порівняно з групами хворих, які лікувались есенціале, карсилом, силібором, відзначена швидша нормалізація біохімічних показників за даними тимолової проби, показників білірубину та зниження АлАТ. Крім того, у наведені строки відзначена нормалізація рівня АлАТ у 40,0 % хворих і білірубину – у 76,6 % пацієнтів, які одержували тіотриазолін. У той же час у хворих, які отримували есенціале, АлАТ нормалізувалася у 16,0 %, білірубін – у 26,6 % осіб, у третій групі – відповідно в 30,0 % і 53,3 %, у четвертій – в 13,3 % і 23,3 % осіб (мал. 1, 2). Строки перебування у стаціонарі становили відповідно $15,8 \pm 1,0$ день для першої групи, $18,5 \pm 1,4$ – для другої, $19,4 \pm 1,0$ – для третьої та $18,1 \pm 1,0$ день для четвертої групи (мал. 3).

Порівняння групи хворих, які одержували тіотриазолін, з контрольною встановило швидшу нормалізацію кольору шкіри, склер, сечі, а також показників тимолової проби. Строки перебування у стаціонарі були дещо меншими при базисній терапії – $13,6 \pm 0,7$ дня, ніж при залученні тіотриазоліну – $15,8 \pm 1,0$ ($P < 0,05$). Можливо, це пов'язано з переважанням у контрольній групі хворих з легким перебігом недуги, хоча відсоток хворих з нормалізацією показників АлАТ та білірубину був вищим при використанні тіотриазоліну і становив відповідно 40,0 % та 76,6 %

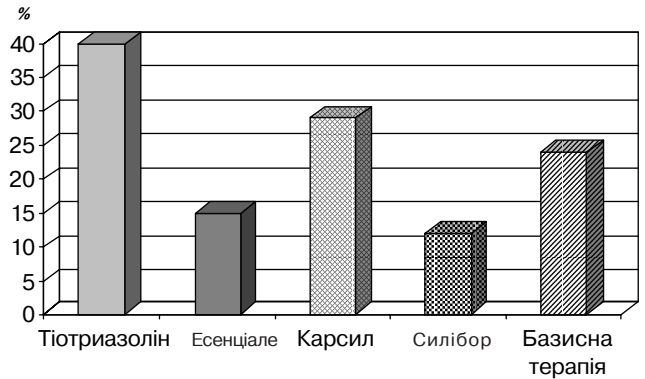
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

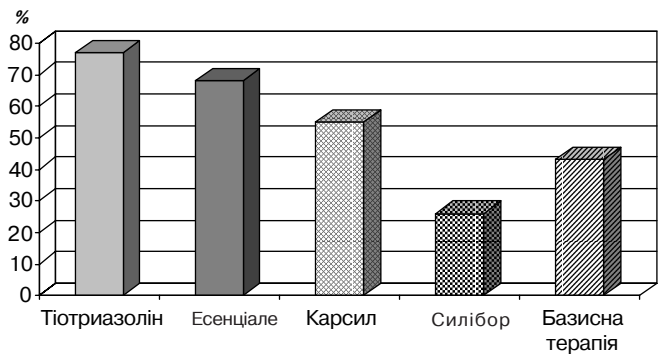
Клініко-біохімічні показники при різних методах лікування (M±m)

Метод лікування	Нормалізація							Зниження рівня АЛАТ		Нормалізація АЛАТ		Зниження рівня білірубіну		Нормалізація білірубіну		Кількість днів по лікуванню, днів
	кольору сечі (дні)	кольору калу (дні)	кольору шкіри (дні)	кольору склер (дні)	розмірів печінки (дні)	сулемової проби (дні)	тимолової проби (дні)	дні	%	дні	%	дні	%	дні	%	
Тіотриазолін (n=30)	6,2±0,5	6,5±0,5	9,0±1,1	12,1±0,9	11,6±0,8	14,8±1,8	12,3±4,5	13,2±1,1	100	15,5±1,3	40,0	13,0±0,9	100	14,0±1,1	76,6	15,
Есенціале (n=30)	10,2±0,9**	8,8±1,3*	14,0±1,0**	16,4±1,0**	14,8±0,9**	16,6±1,5	не було	14,7±1,0	100	16,2±2,5	16,0	14,6±1,0	100	19,0±1,6**	66,6	18,
Карсил (n=30)	8,1±0,8**	6,0±0,7	12,8±1,0**	16,9±1,3**	14,4±1,3**	16,8±1,5	3,8±1,4**	15,7±1,3*	96,7	17,2±2,8	26,6	13,8±1,5	93,4	12,9±1,4**	53,3	19,4
Силібор (n=30)	7,8±0,2**	5,2±1,0	13,8±1,0**	16,8±1,4**	12,9±1,6	17,3±1,1	не було	16,8±1,0*	100	15,2±3,0	13,3	16,8±1,0**	100	15,7±1,4	23,3	18,
Базисна терапія (n=30)	6,9±0,7	3,0±1,7**	11,1±0,8*	12,2±0,9	10,5±0,9	14,5±1,0	не було (крім 2 чол.)	13,1±0,80	100	14,5±1,6	23,3	12,8±0,8	100	13,8±1,3	40,0	13,

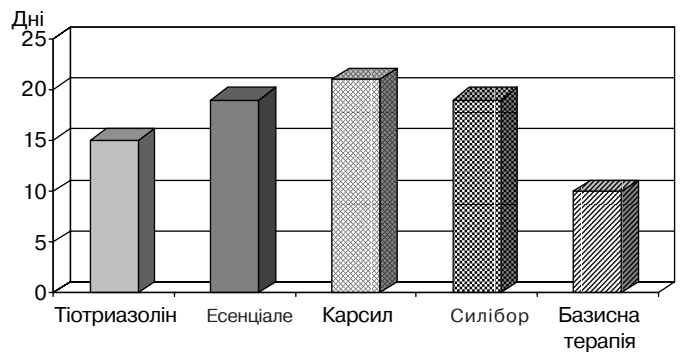
Примітки: * - достовірна різниця з групою хворих, що отримувала тіотриазолін (P<0,05), ** - P<0,01.



Мал. 1. Рівень нормалізації АЛТ у хворих на ГВГ при різних методах лікування.



Мал. 2. Рівень нормалізації білірубіну у хворих на ГВГ при різних методах лікування.



Мал. 3. Строки перебування хворих у стаціонарі при різних методах лікування.

проти 23,3 % та 40,0 % при базисній терапії (P<0,01).

Використання тіотриазоліну у лікуванні хворих на гострі ГА, ГВ та ГС сприяє швидкій нормалізації кольору шкіри, склер і сечі, а також показників тимолової проби, АЛАТ та білірубіну, що свідчить про його ефективність.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

1. Застосований при гострих вірусних гепатитах тіотриазолін є ефективним гепатопротекторним засобом. Його доцільно застосовувати в гострому періоді вірусних гепатитів.

2. Тіотриазолін порівняно з іншими гепатопротекторними препаратами дозволяє скоротити термін перебування у стаціонарі та підвищити відсоток хворих, які виписуються з нормальними клінічними і біохімічними показниками.

Література

1. Андрейчин М.А. Достижения и перспективы фармакотерапии вирусных гепатитов // Инфекционные болезни. – 1996. – № 3. – С. 5-11.
2. Брейнг. Клиника и терапия повреждения печени. Эссенциале. – PHONE-POULENE RORER, 1997. – С. 1-4.
3. Vidal 1995. – Editions du Vidal. – Paris, 1995. – 2135 p.
4. Гневандцева Т.И., Штанько С.И. Наблюдения по использованию легалона, эссенциале, ЛИВ-52 в клинической терапии вирусных гепатитов // 2-й Всерос. съезд инфекционистов. – Кемерово, 1983. – С. 154-156.
5. Резниченко А.М., Яковлев А.Ф., Лебедев С.Н. Применение легалона и эссенциале в лечении больных вирусными гепатитами // Там же. Кемерово, 1983. – С. 212-213.
6. Еналеева Д.Ш., Садекова Я.Х., Садекова А.И. и др. Оценка эффективности карсила и эссенциале при

лечении больных острыми вирусными гепатитами А и В // Казанский мед. журн. – 1990. – Т. XXI, № 4. – С. 227- 229.

7. Гусак И.В. Клинический отчет. – Харьковский НИИ общей и неотложной хирургии, 1992. – 14 с.

8. Сырбу Н.Ф. Клинический отчет. – Запорожский медицинский институт, 1992. – 12 с.

9. Виговський В.П. Застосування тіотриазоліну при хронічних гепатитах // Ліки. – 1994. – № 1-3. – С. 32-34.

10. Дрогозов С.М., Николаев С.М. Результаты поиска заменителей эссенциале // Гастроэнтерология. – Киев: Здоровье, 1991. – Вып. 23. – С. 53-56.

EXPERIENCE OF TIOTRIAZOLIN USAGE IN THE TREATMENT OF ACUTE VIRAL HEPATITIS

V.A. Mishenin, O.N. Vinokurova

SUMMARY. Higher effectiveness of the new hepatoprotector tiotriazolin was shown in comparison with other hepatoprotectors and basic therapy in the treatment of acute viral hepatitis. It is proved by more rapid disappearance of disease symptoms and higher percentage of patients with normalized level of alanineaminotransferase and bilirubin in blood samples upon discharge from the hospital. Besides, the periods of staying at the hospital were shorter in cases when tiotriazolin was used.

© Литвиненко Л.М., 2001
УДК 616.915-078.7

Л.М. Литвиненко

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СЕРОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ КОРУ

Горлівська міська санітарно-епідеміологічна станція (Донецька обл.)

Досліджено динаміку гуморального імунітету у хворих на кір і краснуху із застосуванням реакції зв'язування комплементу (РЗК) і реакції пасивної гем-аглютинації (РПГА). Показано, що з огляду на переважання атипової форми кору з легким перебігом необхідно проводити цілеспрямовану роботу для підвищення якості діагностики цієї хвороби, зокре-

ма шляхом серологічних обстежень. Так, паралельне застосування двох реакцій (РПГА й РЗК) з коровим і краснушним антигенами дозволяє підвищити діагностичну чутливість методу з 36,4 до 63,6 %. З метою виявлення атипових, субклінічних форм корової інфекції в осередках необхідне обов'язкове дослідження динаміки IgM у контактних осіб.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Регіональний комітет ВООЗ прийняв для Європи програму елімінації кору до 2010 р. в кожній європейській країні [1]. У міру зниження захворюваності на кір усе важливіше значення набудуватиме лабораторне підтвердження діагнозу.

Раніше вважалося, що клінічна діагностика в типових випадках кору не складна і не потребує серологічного підтвердження. У період планової імунізації на фоні різкого зниження захворюваності на кір актуальність серологічної діагностики значно зросла через ряд чинників: з'явилися атипові форми в щеплених; збільшилась питома вага кору серед підлітків і дорослих; збільшилася частка інших захворювань, що супроводжуються екзантемою (краснуха, скарлатина, алергічна висипка).

Ретроспективна серологічна діагностика кору проводиться шляхом визначення гуморальних антитіл, що є одним з важливих, але не єдиним чинником протикорового імунітету. Вважається, що специфічні антитіла у хворих на кір виявляються в 1-4-й день після появи висипки, а до 25-30-го дня хвороби їх концентрація досягає максимального рівня [2]. В атипових випадках, при інших захворюваннях можливі різноманітні варіанти сероконверсії [2-4].

Відомо, що вірус кору має складну антигенну структуру і викликає синтез антитіл, що характеризуються специфічністю і гетерогенністю дії на різні компоненти збудника. За допомогою різноманітних методів у сироватках хворих і вакцинованих можна виявити вірусонейтралізуючі, комплексувальні антитіла, антигемаглютиніни, антигемолізину та ін. Діагностичне і прогностичне значення зараз набули методи визначення належності корових антитіл до певного класу імуноглобулінів. Діагностична цінність серологічних методів (РН, РЗК, РГГА, РПГА, ІФА) різна. За даними багатьох дослідників [4, 5], РЗК поступається за чутливістю РН і РГГА, проте вона достатньо точна для виявлення специфічного підйому титру антитіл. РЗК підходить для діагностики недавно перенесених інфекцій (виявлення IgM) і використовується для клінічного спостереження в динаміці. Найширше застосування у практичній медицині, у тому числі Донецької області і міста Горлівки, знайшла РПГА, що є високочутливим і достатньо специфічним методом виявлення корових антитіл.

Метою роботи було дати оцінку динаміки гуморального імунітету у хворих на кір і краснуху із застосуванням 2 реакцій (РЗК і РПГА), а також

визначити практичні засоби для підвищення ефективності серологічної діагностики сучасного кору.

Матеріали і методи

Протягом останніх п'яти років епідемічна ситуація з кору в м. Горлівка благополучна. Проте, з огляду на складнішу ситуацію стосовно кору в найближчих регіонах України, переважно у великих містах, в 1997-1998 рр. у місті проведено поглиблене серологічне обстеження не тільки хворих на кір, але й ряд інших захворювань (краснуху, скарлатину, ГРВІ з екзантемами та ін.) з метою активного виявлення хворих на атипові форми кору. За період 1998-2000 рр. проведено серологічне дослідження на кір і краснуху 110 хворих (227 сироваток) і 200 контактних дітей (200 сироваток) в осередках кору. Усього виконано 1308 досліджень (854 РПГА і 454 РЗК). Зразки крові відбиралися лікувально-профілактичними закладами міста і направлялися на дослідження в баклабораторію міської санепідемстанції. Для визначення рівня антитіл до вірусів кору і краснухи використовувалися паралельно два методи: РЗК і РПГА. Традиційна реакція пасивної гемаглютинації мікрометодом із застосуванням еритроцитарного корового діагностикуму виробництва Ленінградського НДІМ ім. Л. Пастера. Реакція зв'язування комплексу з коровим і краснушним антигенами і застосуванням відповідних контрольних антигенів і сироваток, а також комплексу морської свинки, гемолізіну та овечої консервованої крові виробництва *Central Public Health Laboratory (London), Harlan Sera-Lab LTD, Sussex Sera-Lab LTD*. Реакція зв'язування комплексу проводилася мікрометодом у загальному обсязі 0,125 мкл холодним методом [6]. Зазначені діагностичні препарати отримані через лінію програми культурно-медичного обміну міст-побратимів Горлівки (Україна) і Барнслі (Великобританія) після попереднього навчання спеціаліста в медичних центрах Великобританії.

В усіх зразках сироваток крові хворих і контактних осіб проводилося визначення класів імуноглобулінів методом вибіркової руйнації М-антитіл прогріванням сироваток при температурі 63 °С, тобто у 227 сироватках хворих і 200 сироватках контактних осіб встановлені загальні рівні антитіл у РПГА і рівні класів IgM й IgG. Результати дослідження в обох реакціях оцінювалися за ступенем розведення сироваток (титром 1:8 у РЗК і 1:10 у РПГА). Здійснювали статистичну обробку із застосуванням екстенсивних показників.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед 110 обстежених хворих 11 було з первинним діагнозом кір, 92 – з діагнозом краснуха і 7 – з іншими діагнозами. Позитивні результати виявлені в 96 обстежених у РПГА з коровим діагностикумом у титрах від 1:10 до 1:5 120

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

і у 80 обстежених шляхом постановки РЗК з коровим антигеном у титрах 1:8 – 1:4 096. Позитивна динаміка антитіл до вірусу кору в парних сироватках виявлена в РПГА у 20,9 % людей, у тому числі серед 63,6 % осіб з діагнозом «кір», 15,9 % – «краснуха», 14,2 % – з іншими діагнозами. Усього з 11 клінічних діагнозів серологічно кір був підтверджений чотириразовим і більшим зростанням титрів антитіл у 4 (36,4 %), а серед 92 хворих з клінічним діагнозом «краснуха» також було виявлено 6 (6,7 %) випадків кору. Серед осіб з іншими діагнозами серологічно кір не виявлено. Слід зазначити, що більш як 80 % осіб з позитивною динамікою антитіл, які проте не мали їх діагностичного наростання, обстежені з порушенням інтервалу між першою і другою сироватками (переважно скороченням його до 7-10 днів) з різноманітних причин. У такий спосіб можливість серологічної гіподіагностики кору серед даних контингентів велика. У 80 % захворілих із серологічним діагнозом «кір» антитіла були представлені переважно класом IgG вже у першій сироватці і наступна імунна відповідь відбувалася за повторним типом.

Позитивна динаміка антитіл до вірусу кору серед обстежених реакцією зв'язування комплексу виявлена в 22,7 %, у тому числі серед 81,8 % осіб з клінічним кором, у 15,1 % – краснухою, серед осіб з іншими діагнозами в РЗК так, як і в РПГА, кір не був виявлений. Діагностичне наростання титрів комплементзв'язувальних антитіл у 4 і більше разів виявлене у 7 хворих (63,6 %) з діагнозом «кір» і в 4 (4,3 %) з діагнозом «краснуха». Таким чином, серед хворих з діагнозом кору серологічне підтвердження за допомогою РЗК було в 1,8 рази частішим, ніж в РПГА, а серед хворих з діагнозом «краснуха» – в 1,5 рази менше в РЗК, ніж у РПГА. Діагностичні можливості РЗК обумовлені суттю цієї реакції, яка полягає в індикації комплементзв'язувальних антитіл, що, як відомо, представлені переважно IgM. Вважаємо, що різниця в серологічному підтвердженні кору серед зазначених контингентів пов'язана з такими обставинами: більшість хворих з діагнозом «краснуха» через легкість перебігу обстежені в динаміці зі скороченням інтервалів. Тому, очевидно, серед них не виявлено достатньої кількості високих титрів антитіл та їх діагностичного наростання в РЗК на 2-му тижні недуги. Крім того, у 3 хворих на кір підлітків і дорослих без діагностичної динаміки РПГА з інтервалом у 2 тижні була виявле-

на динаміка РЗК у 4-8 разів, що дозволило додатково підтвердити кір. Водночас питома вага так званих «серонегативних» осіб до вірусу кору в РПГА значно нижча (12,7 %), ніж у РЗК (27,2 %). Чутливість РЗК до виявлення низьких титрів антитіл нижча, ніж РПГА, тим більше, що давні антитіла у щеплених представлені переважно IgG.

Серед обстежених осіб позитивна динаміка в РЗК з краснушним антигеном виявлена в 69,0 %, у тому числі й 18,2 % осіб з діагнозом «кір», і в 80,4 % осіб з діагнозом «краснуха». Діагностичне наростання титрів комплементзв'язувальних антитіл до вірусу краснухи виявлене в 57,2 %, зокрема первинний діагноз «краснуха» підтверджено серологічно в 66,3 %, а у 2 випадках (18,2 %) краснуха діагностована за допомогою РЗК в дорослих осіб з діагнозом «кір». Серонегативні в РЗК з краснушним антигеном особи склали серед дітей 13,6 %, серед підлітків – 21,0 %, серед дорослих – 21,4 % відповідно.

У такий спосіб при обстеженні 110 хворих на кір і краснуху клінічний діагноз кору був підтверджений у 63,6 % випадків, краснухи – у 66,3 %. Збіг клінічного і серологічного діагнозу «кір» у дітей становив 100 % (у РЗК й РПГА), а в підлітків і дорослих – біля 50 %, що свідчить про якісну діагностику цієї інфекції педіатрами і вади діагностики у дорослих. Слід зазначити, що у дітей переважала тяжка і середньотяжка форма кору, а також низькі (0-1:80) рівні антитіл у динаміці. У підлітків і дорослих частішими були легка форма кору і вищі (1:40 – 1:1 280) рівні антитіл. 80 % осіб з позитивною динамікою антитіл, які не мали їх діагностичного наростання, обстежені неповноцінно з вкороченням інтервалу до 7 днів. 80 % захворілих на кір дають імунну відповідь за повторним типом. Співвідношення серологічно підтвердженого кору і серологічно виявленого кору серед краснухи становить 4:6 (1:1,5). Усі зазначені вище факти свідчать про те, що в місті переважає атиповий кір. Використання РЗК з краснушним антигеном дозволило проводити більш якісну діагностику й однозначне підтвердження або спростування діагнозу «кір». Це важливо тому, що результати обстеження хворих на кір і краснуху в РПГА часто заперечувалися клініцистами. У 10 хворих з типовою краснухою (8 спорадичних випадків і 2 випадки в осередках захворювання) виявлені дуже високі рівні антитіл до вірусу кору в РПГА (1:320 – 1:5 120), підтверджені вірусологічною лабораторією обласної санепідемстанції, з незначною позитивною динамікою тільки за рахунок IgG. Це дозволяє думати про можливість перехресного бустер-ефекту між вірусами кору і

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

краснухи, що потребує додаткового вивчення переважно в множинних осередках краснухи.

Відповідно до чинних директивних документів, в осередках кору проводиться серологічне обстеження контактних дітей з метою виявлення

незахищених осіб і їх наступної імунізації. Результати серологічного обстеження в осередках кору наведені в таблиці 1. Проте, у ході їх серологічного обстеження виявлено інший контингент осіб, який є епідемічно небезпечним у розпов-

Таблиця 1

Результати дослідження імунітету до вірусу кору в РПГА серед контактних осіб в осередках корової інфекції

Титр антитіл (обернені величини)	Кількість виявлених осіб		IgM		IgG		IgM + IgG	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	28	14,0	-	-	-	-	-	-
10	60	30,0	4	6,6	52	86,7	4	6,6
20	44	22,0	2	4,5	40	90,9	2	4,5
40	24	12,0	-	-	20	83,3	4	16,7
80	30	15,0	2	6,6	24	80,0	4	13,3
160	6	3,0	-	-	6	100,0	-	-
320	6	3,0	-	-	4	66,6	2	33,3
640	2	1,0	-	-	-	-	2	100,0
Всього	200	100,0	8	4,0	146	73	18	9,0

сюдженні корової інфекції. Так, з 200 контактних в організованих осередках кору у 14 дітей (7 %) були виявлені рівні антитіл у РПГА в титрах 1:160 і вище. У 10 (5 %) дітей з високими титрами антитіла були представлені IgG, у 4 (2 %) дітей – IgM й IgG. Крім того, було виявлено 8 (4 %) дітей з невисокими титрами антитіл (1:10 – 1:80), в яких антитіла проти кору були представлені IgM. Таким чином, результати серологічних досліджень при відсутності зафіксованих клінічних проявів свідчать про можливу свіжу імунну відповідь і формування субклінічних форм інфекції в 13 % контактних осіб. Це можна підтвердити або спростувати тільки шляхом динамічного серологічного спостереження за такими особами.

Висновки

1. Визначення динаміки різноманітних класів корових антитіл у хворих з діагнозом «кір» і «краснуха» є основним способом достовірної діагностики корової інфекції в період різкого зниження захворюваності на кір.

2. З огляду на переважання атипової форми кору з легким перебігом необхідно проводити цілеспрямовану роботу для підвищення якості діагностики цієї хвороби, зокрема шляхом серологічних обстежень.

3. Оптимальним варіантом серологічного обстеження є паралельне застосування двох реакцій (РПГА й РЗК) з коровим і краснушним антигенами, що дозволяє підвищити діагностичну чутливість методу з 36,4 до 63,6 %.

4. Відсутність можливості постійного застосування РЗК з коровим і краснушним антигенами у практичній медицині потребує максимально ефективного використання можливостей РПГА для серологічної діагностики кору:

- цілеспрямований відбір хворих на етапі клінічної діагностики;
- обов'язкове динамічне спостереження за рівнем антитіл у 2 або й більшій кількості сироваток;
- дотримання мінімального двотижневого інтервалу при заборі крові на дослідження незалежно від тяжкості перебігу корової та краснушної інфекції;
- обов'язкове визначення класів імуноглобулінів у досліджуваних сироватках хворих і контактних осіб.

5. З метою виявлення атипових, субклінічних форм корової інфекції в осередках необхідно обов'язкове дослідження динаміки IgM у контактних осіб.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Таточенко В.К. Цели Всемирной Организации Здравоохранения по вакцинопрофилактике кори и краснухи // Журн. микробиол. – 2000. – № 3. – С. 51-54.
2. Корь / Под ред. Попова В.Ф. – М.: Медицина, 1985. – 284 с.
3. Чернеску К., Шородок И., Кажал Н. Корь, патогенез и профилактика. – Изд-во Академии Социалистической Республики Румынии, 1981. – 352 с.
4. Иммунологическая диагностика вирусных инфекций / Под ред. Пирадзе Т.В., Халонена П. – М.: Медицина, 1985. – 424 с.
5. Immunisation against infectious disease / Ed. by David M., Salisbury P., Norman T. Begg. – London: HMSO, 1996. – 346 p.
6. CF Test (Methods and reagents) Central Public Health Laboratory. – London, 1996. – 132 p.

THE ACTUAL QUESTIONS OF SEROLOGIC DIAGNOSIS OF MEASLES

L.M. Lytvynenko

SUMMARY. The humoral immunity dynamics in patients with measles and rubeola with application of the complement linking reaction and passive hemagglutination reaction has been investigated. Considering the prevalence of atypical measles form with mild course it was shown the necessity of purposeful work for increasing the diagnosis quality, especially by means of serological examination. So the parallel application of two above mentioned reactions with measles and rubeola antigens allows to increase the diagnosis effectiveness of the method from 36,4 % to 63,6 %. With the purpose of revealing of atypical, subclinical forms of measles infection in the focus the obligatory investigation of Ig M dynamics in contacting persons is necessary.

© Липковська І.В., Писковацький П.М., Ковальська Л.Ю., 2001
УДК 616.132-06:616.9-039.12

І.В. Липковська, П.М. Писковацький, Л.Ю. Ковальська

АКТУАЛЬНІСТЬ ВИВЧЕННЯ УРАЖЕННЯ АОРТИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ДЕЯКИХ ПОВІЛЬНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Одеський обласний центр токсоплазмозу, Одеський державний медичний університет,
міська лікарня № 12

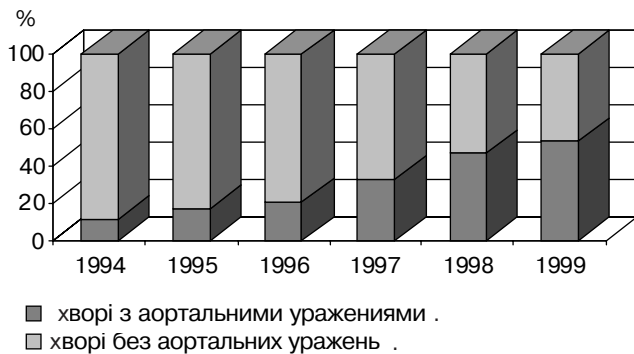
Вивчено сучасні клінічні, морфологічні, етіологічні та імунологічні аспекти уражень аорти й аортального клапану при різних інфекційних недугах. Отримані дані дають підставу вважати, що зараз ураження аорти й аортального клапана обумовлені переважно хламідіозом, мікоплазмозом, токсоплазмозом, трепонематозом, герпесвірусними хворобами та ін. Особливості клінічного перебігу і дані імунологічного тестування свідчать про розвиток цієї патології на тлі значного зниження і спотворення імунної відповіді організму.

Зараз відзначаються підвищення частоти і зміна етіологічної структури уражень аорти й

аортального клапана. Прикладом почастищення цих уражень можуть служити дані ультразвукового обстеження наших пацієнтів за період з 1994 по 2000 рр. (мал. 1).

Традиційною причиною ураження аорти й аортальних клапанів вважають інфекційний ендокардит, ревматизм, сифіліс, атеросклероз, синдром Марфана, колагенози [1-6]. Серед основних причин почастищення уражень аорти й аортального клапана зараз можна виділити розвиток імунодефіцитних станів на тлі впливу екологічних чинників, порушення харчування, стресові ситуації, неадекватне лікування, зростання інфекційних захворювань, зміну збудників під

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Частота уражень аорти й аортального клапана за даними ультразвукового обстеження серця за період з 1994 по 2000 рр.

впливом антибіотиків і вакцин у бік переважання так званих «атипових» форм, схильних до тривалої персистенції [6, 7-12].

Метою роботи є вивчення сучасних клінічних, морфологічних, етіологічних та імунологічних аспектів уражень аорти й аортального клапана.

Матеріали і методи

Обстежено 280 хворих, проведено аналіз 500 історій хвороби осіб віком від 5 до 75 років з ураженням аорти й аортального клапана за період 1994-2000 рр. Хворим проводили загальноклінічне обстеження, ультразвукове дослідження серця й аорти (апарати Sim-5000, Scanner Pie Medical 250), фонокардіографію. Для вивчення можливих етіологічних чинників проводили цитологічні, бактеріологічні дослідження зішкребків слизових оболонок, посіви крові. Для підтвердження або виявлення ряду збудників, схильних до персистенції і ураження судин, ендокарду використовували імуноферментний аналіз на ІФА-ридері Sumal-EB на наявність антигенів хламідій (*C. trachomatis*, *psittaci* et *pneumoniae*), мікоплазм (*Ureaplasma urealyticum*, *M. hominis* et *pneumoniae*), вірусу звичайного герпесу 2 типу в зішкребках слизових оболонок, визначення методом ІФА антитіл класів IgG та IgM у крові до цитомегаловірусу, вірусів звичайного герпесу 1 і 2 типів, хламідій, мікоплазм, блідої трепонеми, борелій Бургдорфера, токсоплазм (*Toxoplasma gondii*). ІФА проводили з використанням тест-систем фірм «Ніармедика», «Біоімуноген», «Векторбест». У ряді випадків (50 хворих) для верифікації діагнозу використана полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на виявлення ДНК перерахованих вище збудників у крові, сечі або зішкребках слизових оболонок. Проводили також дослідження стану імунної системи: Т- і В-лімфоцитів і їх субпопуляцій, природних антитіл (А.А. Ванічкін і співавт., 1990); кон-

центрацію імуноглобулінів класів G, A, M визначали методом радіальної імунодифузії за Манчіні (А.А. Ушаков, Л.М. Ерміліна, 1989), визначення циркулюючих імунних комплексів – за методом Р. Досон і співавт. (1991) при довжині хвилі 315 нм і 405 нм (ЦІК₃₁₅ і ЦІК₄₀₅) на спектрофотометрі.

Результати досліджень та їх обговорення

З урахуванням даних клініки й ультразвукового дослідження серця й аорти виділено три основні типи аортальних уражень.

1-й тип – у більшості хворих при ехокардіографії виявляли фіброз або склероз, рідше кальциноз кореня аорти, висхідного відділу аорти й аортальних півмісяцевих клапанів різного ступеня. Ці зміни призводять до розвитку стенозу-недостатності аортального клапана без переважання типу вади або домінує помірно виражена недостатність аортального клапана, тобто відзначається формування так званих «малих» форм ураження аортального клапана.

Атеросклеротичні зміни аорти нерідко поєднувалися із запальним ураженням, особливостями якого були: часте залучення черевного відділу, наявність гіперплазії медії й ознак гранульоматозного запалення. 1-й тип виділений у 70 % випадків. У дитячому і юнацькому віці в 50 % випадків встановлена гіпоплазія черевного відділу аорти. У 10 пацієнтів різного віку були виявлені ознаки аневризми синуса Вальсальви, дуги аорти та її гілок, черевної аорти, черевного стовбура.

При переважному 1-му типі ураження аорти й аортального клапана відзначаються слабші порушення насосної функції серця або насосна функція практично не змінена. Середня фракція вигнання становила 48 ± 7 %. При цьому типі ураження не виявлено значного збільшення порожнини серця і залучення в процес інших клапанів.

2-й тип – при ехокардіографії виявляються проліферативні зміни, вегетації на аортальних клапанах. Даний тип ураження спостерігався у 28 % вивчених випадків. Для цього типу характерні наявність активного запального процесу, підгострий перебіг, залучення мітрального клапана, розвиток панкардиту. Переважний тип вади – стеноз, при прогресуванні процесу – недостатність аортального клапана. При цьому відзначається значне зниження насосної функції серця. Середня фракція вигнання становила 38 ± 9 %.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3-й тип – виразково-некротичний. При ультразвуковому дослідженні серця виявлені виразкові ураження півмісяцевих клапанів, розвиток їх перфорацій і/або повна їх руйнація, вегетації. Даний тип встановлений у 2 % вивчених випадків. Для цього типу ураження характерний розвиток значної недостатності аортального клапана, злоякісний прогресуючий перебіг, а також швидка мітралізація за рахунок дилатації. Різко знижена насосна функція серця, середня фракція вигнання становила 31 %.

Таким чином, серед вивчених випадків переважають малосимптомні форми уражень аор-

ти й аортального клапана з повільним прогресуванням структурних змін. Слід зазначити, що досліджувані ураження аорти й аортального клапана рідко перебігали на тлі інфекційного ендокардиту і ревматизму – в основному 2-й і 3-й типи. Переважний тип ураження аорти й аортального клапана (1-й тип), як правило, не вкладався в традиційні уявлення про інфекційний ендокардит і ревматизм. У той же час отримані дані про етіологію процесу, імунологічна характеристика не дозволяють вважати ці ураження наслідком лише дегенеративно-дистрофічних процесів, атеросклерозу (табл. 1).

Таблиця 1

Гемодинамічні, морфологічні показники і перебіг хвороби при різних типах аортальних уражень

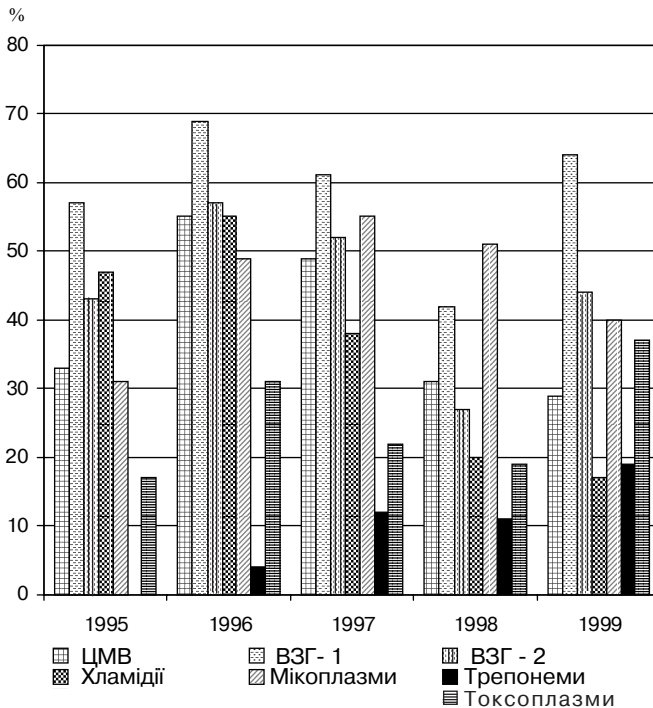
Характеристика	Типи аортальних уражень		
	1-й	2-й	3-й
Фракція вигнання, %	48±7	38±9	31±4
Особливості ураження аортальних клапанів	Фіброз або склероз	Проліферативні зміни, вегетації	Виразкові ураження, вегетації
Ураження аорти	Атеросклероз, аортит	Аортит	Незначне ураження, атеросклероз
Переважний тип вади	Стеноз-недостатність без переважання або недостатність	Переважання стенозу, при прогресуванні недостатності	Виражена недостатність
Характер перебігу	Повільний, немає значної декомпенсації, дилатації камер серця	Підгострий перебіг, часте залучення мітрального клапана, ознаки панкардиту	Злоякісний прогресуючий перебіг, швидка мітралізація за рахунок дилатації

При вивчених типах аортальних уражень встановлена наявність запального синдрому різного ступеня активності. Тому з метою виявлення етіології уражень аорти й аортального клапана були проведені цитологічні, вірусологічні і бактеріологічні дослідження. У 92 % випадків бактеріологічне дослідження крові методом посіву не було інформативним. Інші дослідження (цитологія, ІФА, ПЛР) були більш інформативні (мал. 2). Ці дослідження дозволили встановити, що серед можливих етіологічних агентів, які лежать в основі формування аортальних уражень, головне місце займають герпесвірусні інфекції – віруси звичайного герпесу 1 і 2 типів, цитомегалії. Наступними за частотою виявлення були хламідійна і мікоплазмозна інфекції. В останні 3 роки нами відзначене почастищення аортальних уражень за участю бореліозної, трепонемної і токсоплазмозної інфекцій, що збігається з даними літератури [13].

Важливою особливістю є також наявність у 70 % обстежених хворих мікст-інфекції, спричиненої збудниками різних таксономічних груп, що утруднює етіологічну інтерпретацію і лікування. При визначенні ролі збудника в розвитку уражень аортального клапана й аорти ми спиралися на дані епіданамнезу, патогномонічні симптоми і синдроми, властиві цим інфекціям, взаємозв'язок запального синдрому з ознаками активності інфекції, сероконверсію, а також зниження активності інфекційного і запального процесів під впливом цілеспрямованого (специфічного) лікування.

При дослідженні імунної системи встановлені як супресорнодефіцитні (автоімунні), так і хелпернодефіцитні (імуносупресивні) типи змін клітинної ланки з тенденцією до переважання останніх. Відзначається також активація гуморальної ланки з тенденцією до виснаження: падіння титру природних антитіл, парціальна гіпо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Динаміка показників інфікованості повільно перебігаючими хворобами в осіб з ураженням аортального клапана (за даними цитології, ІФА, ПЛР).

імуноглобулінемія, виражена тенденція до імунокомплексно-опосередкованих аутоімунних реакцій.

Отримані дані дають підставу вважати, що такими інфекціями, як хламідіоз, мікоплазмоз, токсоплазмоз, трепонемні, герпесвірусні хвороби та ін., обумовлені ураження аорти й аортального клапана. Особливості клінічного перебігу і дані імунологічного тестування свідчать про розвиток даної патології на тлі значного зниження і спотворення імунної відповіді організму.

Висновок

1. Зростання поширеності повільних інфекцій, часте залучення аорти й аортального клапана створюють передумови для підвищення частки цієї патології серед причин серцевої недостатності, коронарної недостатності, тромбоемболій і раптової смерті, що підкреслює актуальність подальшого вивчення проблеми і розробки ефективних засобів профілактики і лікування.

Література

1. Грицюк А.И. Клиническая ангиология. – Киев: Здоров'я, 1988. – 484 с.

2. Казанцев А.П. Токсоплазмоз. – Л.: Медицина, 1985. – 168 с.

3. Коган-Ясний В.М., Плетньов Д.Д. Вісцеральний сифіліс. – Харків: Державне видавництво України, 1930. – 398 с.

4. Покровский А.В. Заболевания аорты и ее ветвей. – М.: Медицина, 1979. – 294 с.

5. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М.: Медицина, 1993. – 347 с.

6. Коровицкий Л.К., Григоращенко А.Е., Станков А.Г. Токсоплазмоз (эпидемиология, клиника и профилактика). – Киев: Гос. мед. изд-во УРСР, 1962. – 187 с.

7. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. – Москва: Медицинская книга, 1999. – 416 с.

8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астропринт, 1999. – 604 с.

9. Матеріали VI Конгресу кардіологів України / За ред. В.М. Коваленка, Г.В. Книшова, Л.Т. Малої, Г.С. Воронкова та ін. – Київ: Моріон, 2000. – 264 с.

10. Писковацкий П.М., Ковальская Л.Ю. Особенности поражения аорты и аортального клапана у пожилых // III Национальный Конгресс геронтологов и гериатров Украины (26-28 вересня 2000 р., Київ): Тези доповідей. – Київ, 2000. – С. 68.

11. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней / Казанцев А.П., Зубик Т.М., Иванов К.С., Лесников А.Л. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1999. – 482 с.

12. Медицинская микробиология / Под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 1200 с.

13. Ананьева Л.П. Иксодовые клещевые боррелиозы (Лаймская болезнь). Экология, клиническая картина и этиология // Терапевт. архив. – 2000. – № 5. – С. 72-78.

ACTUALITY OF STUDY OF AORTIC VALVE DAMAGES AT SOME SLW INFECTIONS

I.V. Lypkovska, P.M. Pyskovatsky, L.Yu. Kovalska

SUMMARY. Modern clinical, morphological, etiologic and immunological aspects of aorta and aortic valve damages of various infectious diseases have been. The obtained data allow to consider that nowadays the damages of aorta and aortic valve are mainly caused by chlamydiosis, mycoplasmosis, toxoplasmosis, treponemoplasmosis, herpes-viral diseases etc. Peculiarities of clinical course and data of immunological testing testify about the development of the pathology against a background of considerable lowering and distraction of the organism immune reaction.

М.М. Савула, Н.С. Кравченко

РЕГІОНАРНА ЛІМФОТРОПНА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Показано, що регіональне лімфотропне призначення хворим на туберкульоз легень ізоніазиду на фоні електромагнітного опромінення сантиметрового діапазону (СМХ-опромінення) грудної клітки додатково до стандартного лікування сприяє прискоренню досягнення абактерійності, значному розсмоктуванню інфільтративних змін у легенях, загоєнню процесу з невеликими залишковими змінами. Швидше нормалізуються показники ендогенної інтоксикації, поліпшується функція зовнішнього дихання. Найповільніша в процесі лікування динаміка імунних показників.

З метою підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз легень пропонуються різні шляхи введення протитуберкульозних препаратів, зокрема в лімфатичну систему, яка відіграє важливу роль у патогенезі туберкульозу [1]. Перспективним і доступним є непряме лімфотропне введення протитуберкульозних препаратів, яке сприяє тривалому утриманню їх бактеріостатичних концентрацій у крові [2, 3], санації лімфатичної системи, відновленню лімфатичного дренажу тканин і поліпшенню репаративних процесів [4, 5].

Дані літератури і наші дослідження свідчать про ефективність додаткового застосування СМХ-терапії у лікуванні хворих на туберкульоз легень [2, 6]. Крім позитивного впливу на обмінні процеси, СМХ-опромінення діє лімфостимулююче, поліпшує лімфоциркуляцію в ділянці патологічного процесу [7], що важливо для ефективності лікування.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 128 хворих на деструктивний туберкульоз легень: 111 пацієнтів (86,7 %) з вперше виявленим процесом і 17 (13,3 %) з рецидивами або загостренням. Переважали чоловіки віком від 17 до 64 років з інфільтративною формою туберкульозу (83 особи, або 64,8 %). Дисемінований туберкульоз був у 44

(34,4 %) хворих, вогнищевий – в 1 (0,8 %). Поширені процеси були у 103 (80,5 %) осіб. Порожнини розпаду розміром до 2 см спостерігались у 44 (34,3 %) хворих, 2-4 см – у 55 (43,0 %), більше 4 см – у 39 (23,7 %) пацієнтів. Мікобактерії туберкульозу виявлені у 106 хворих із 128 (82,8 %). У більшості осіб (118, або 92,2 %) процес перебігав з явищами інтоксикації і симптомами ураження бронхолегеневої системи.

У стаціонарі 72 хворим лікування починали з чотирьох протитуберкульозних препаратів (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід або етамбутол), 56 – з трьох препаратів. У комплексному лікуванні застосовували вітаміни В₁, В₆, С, десенсибілізуючі засоби. 70 пацієнтам, крім того, призначали регіонарне лімфотропне введення ізоніазиду (основна група), 58 хворих склали контрольну групу. Обидві групи були рівноцінні за віком і поширеністю процесу. Лімфотропну терапію призначали хворим основної групи через 6-15 днів від початку лікування. У субаксілярну ділянку на боці ураження вводили підшкірно 3-5 мл 10 % розчину ізоніазиду з 5 000 од. гепарину. З метою лімфостимуляції проводили СМХ-опромінення грудної клітки. Хворі добре переносили лімфотропну терапію. Ефективність лікування в обох групах оцінювали за термінами припинення бактеріовиділення і загоєння каверн, швидкістю розсмоктування інфільтрації, характером залишкових змін у легенях. 10 хворих основної групи були достроково виписані, 14 осіб продовжують лікування, тому результати терапії проаналізовані у 46 пацієнтів основної групи. Крім клініко-рентгенологічного і бактеріологічного обстеження здійснювали пневмотахометрію, визначення молекул середньої маси (МСМ) у плазмі крові при довжині хвилі 254 нм (МСМ₁) і 280 нм (МСМ₂), сорбційної здатності еритроцитів (СЗЕ) [8, 9], що характеризують ендогенну інтоксикацію, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) [10], великі грануловмісні лімфоцити в периферичній крові (ВГЛ), що відповідають природним клітинам кілерам [11].

Результати досліджень та їх обговорення

Через 1 міс. лікування частота припинення бактеріовиділення була приблизно однакова у

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хворих обох груп: (53,7 і 47,8 %). Через 2 міс. абактерійними стали 32 хворих із 41 бактеріовиділювача основної групи (78,0 %) і 30 з 46 контрольної (65,2 %). Особливо суттєвою різниця була через 3 міс. лікування (табл. 1), коли мікобактерії туберкульозу (МБТ) перестали визначатись у 97,6 % хворих основної групи і у 78,3 % контрольної ($P<0,01$). У кінці лікування абактерійності досягнуто у 100 % хворих основної групи і у 93,5 % контрольної. Частота загоєння порожнини розпаду на всіх етапах в обох групах була приблизно однаковою. Після закінчення основного курсу лікування перестали визначатись каверни у 31 із 46 хворих основної групи (67,3 %) і в 36 з 58 (62,1 %) пацієнтів контрольної групи. На фоні поєднано-

го застосування лімфотропного введення ізоніазиду і СМХ-терапії помітно прискорювалось розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях (табл. 1). Через 3 міс. комплексного лікування в основній групі значне зменшення інфільтрації в легенях було у 71,7 % осіб і лише у 19,0 % хворих контрольної групи ($P<0,001$). Така динаміка розсмоктування вплинула на характер загоєння в легенях. Хоча за поширеністю процесу обидві групи були рівноцінні, обмежені залишкові зміни на площі не більше 1-2 сегментів сформувалися у 80,6 % пацієнтів основної групи і у 44,4 % – контрольної групи ($P<0,01$). Менш повноцінне загоєння з поширеним фіброзом і множинними вогнищами було відповідно у 19,4 і в 55,6 % хворих.

Таблиця 1

Результати лікування хворих із застосуванням лімфотропного введення ізоніазиду і СМХ-терапії та в контрольній групі

Критерії ефективності лікування	Основна група		Контрольна група		P
	абсолютне число	%	абсолютне число	%	
Припинення бактеріовиділення через 3 міс.	40	97,6	36	78,3	$<0,01$
Значне розсмоктування інфільтрації через 3 міс.	33	71,7	11	19,0	$<0,001$
Обмежені залишкові зміни	25	80,6	16	44,4	$<0,01$

Визначення концентрації вільного ізоніазиду в крові 11 хворих у різні терміни послідовно після введення 5 мл 10 % розчину препарату показало, що через 2 год його концентрація після лімфотропного введення нижча, ніж після внутрішньовенного. Проте, через 5 і 8 год концентрація ізоніазиду була вищою після лімфотропного введення. Через 10 і 12 год після внутрішньовенного введення ізоніазид у крові хворих взагалі не визначався, в той час як після лімфотропного введення ще утримувалися його бактеріостатичні концентрації. Отже, перевагою лімфотропного введення ізоніазиду є триваліше утримання його бактеріостатичної концентрації в крові.

Визначення показників ендогенної інтоксикації (СЗЕ і МСМ) виявило також певні переваги лімфотропного введення ізоніазиду в поєднанні із СМХ-терапією. До призначення лікування вміст у плазмі крові МСМ₁ становив $331,93 \pm 14,02$ ум. од. в основній і $347,72 \pm 12,41$ ум. од. у контрольній групі, а МСМ₂ – відповідно $232,32 \pm 15,48$ ум. од. і $234,34 \pm 14,15$ ум. од., що достовірно ($P<0,05$)

перевищувало значення у здорових людей (відповідно $225,42 \pm 8,62$ ум. од. і $176,02 \pm 8,42$ ум. од.). У процесі лікування в осіб контрольної групи ще через 3 міс. рівень МСМ₁ становив $305,15 \pm 18,14$ ум. од., а МСМ₂ – $209,21 \pm 11,14$ ум. од., що достовірно ($P<0,05$) перевищувало норму. У хворих, яким призначали ізоніазид лімфотропно на фоні фізіотерапії, обидва показники вже не відрізнялися від норми: $224,05 \pm 16,43$ ум. од. і $180,27 \pm 10,34$ ум. од. відповідно.

Початкові значення показника СЗЕ до лікування в обстежених були достовірно вищими, що свідчить про структурно-функціональні зміни мембран еритроцитів. У процесі лікування динаміка СЗЕ була подібною до МСМ: наставало повільне зниження СЗЕ в обох групах хворих, але лише в основній групі через 3 міс. лікування цей показник нормалізувався.

Дослідження імунологічних показників показало, що вміст ЦІК у сироватці крові хворих основної ($233,61 \pm 10,48$ ум. од.) і контрольної групи ($231,39 \pm 11,78$ ум. од.) до лікування значно ($P<0,01$) перевищував нормальні величини

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(52,60±5,90 ум. од.). Через 3 міс. у контрольній групі рівень ЦІК практично не змінювався, залишаючись значно підвищеним (223,28±20,10 ум. од.). У хворих, що отримували ізоніазид лімфотропно і СМХ-терапію, рівень ЦІК достовірно знизився вже через 1 міс. і ще більше – через 3 міс. лікування (до 137,03±10,65 ум. од.), хоч і на той час значно перевищував нормальні величини, що свідчить про повільну нормалізацію імунологічних реакцій.

Абсолютна кількість ВГЛ (природних кілерів) у хворих на туберкульоз достовірно ($P<0,05$) знизена в основній (0,068±0,012 Г/л) і в контрольній групі (0,070±0,018 Г/л) порівняно зі здоровими (0,300±0,029 Г/л). Їх динаміка у процесі лікування була подібною до динаміки ЦІК: ВГЛ залишилися практично на однаковому рівні в контрольній групі, а в основній – їх вміст поступово зростав, хоча й не досягав норми (0,137±0,011 Г/л, $P<0,05$). Таким чином, нормалізація імунологічних показників була повільною і значно відставала від клінічних результатів лікування.

Функція зовнішнього дихання вивчена у 35 пацієнтів контрольної і у 29 – основної групи. У 32 хворих контрольної і 24 основної групи до початку лікування виявлені відхилення від норми показників функції зовнішнього дихання. Зменшення життєвої ємності легень (ЖЄЛ) нижче від 80 % належної констатовано у 27 із 35 хворих контрольної групи і в 23 з 29 – основної. У середньому ЖЄЛ становила 69,7±2,6 % у контрольній і 58,5±2,7 % в основній групі. У процесі лікування ЖЄЛ осіб контрольної групи суттєво не змінювалася, а основної – достовірно зростала (з 58,5±2,7 до 67,4±3,3 %; $P<0,05$).

Знижені швидкісні показники виявлено у 32 з 35 хворих контрольної і у 24 з 29 осіб основної групи. У процесі лікування настало поліпшення швидкісних показників у половини хворих контрольної і у 17 з 29 (більше 2/3) основної групи. В окремих випадках, не зважаючи на позитивний клінічний ефект, швидкісні показники в процесі лікування дещо погіршувалися, що, можливо, пов'язано з бронхоспастичними реакціями на тривале введення антибактерійних препаратів, розвитком перибронхіальних фіброзних змін. Проте таке погіршення констатовано в 3 рази рідше у хворих основної групи.

Сприятливий вплив СМХ-терапії очевидно пов'язаний з особливостями її впливу на організм: протизапальною дією, зменшенням інтенсивності перекисного окислення ліпідів,

активацією синтезу гормонів кори наднирників, поліпшенням мікроциркуляції і лімфостимулювальним ефектом [7]. Лімфотропне введення ізоніазиду сприяє санації лімфатичної системи, активнішому надходженню препарату в судини малого кола кровообігу і вогнища туберкульозної інфекції. Мав, очевидно, значення і сприятливий вплив малих доз гепарину, його антисеротонінова і протизапальна дія.

Висновки

1. Лімфотропне призначення хворим на туберкульоз легень ізоніазиду на фоні СМХ-опромінення сприяє прискореному припиненню бактеріовиділення, значному розсмоктуванню інфільтративних змін у легенях, загоєнню процесу з меншими залишковими змінами.

2. При такому лікуванні швидше нормалізуються лабораторні показники ендогенної інтоксикації, поліпшуються показники функції зовнішнього дихання. Найповільніше в процесі лікування поліпшуються імунологічні показники, які залишаються зміненими ще через 3 міс. лікування.

Література

1. Ендолимфатичне введення ліків в інтенсивній терапії хвороб органів дихання: Метод. рекомендації / Пристайко Я.Й., Феценко Ю.І., Сліпуха І.М. та ін. – Київ, 1994. – 14 с.
2. Застосування електромагнітних хвиль міліметрового діапазону і лімфотропної терапії у хворих на туберкульоз легень: Метод. рекомендації / Петренко Н.М., Пархоменко С.І., Гайович А.І. та ін. – Київ, 1996. – 19 с.
3. Корецкая Н.М. Современные методы лечения туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 4. – С. 66-69.
4. Губкина М.Ф. Эффективность метода региональной лимфотропной терапии в комплексном лечении туберкулеза легких у подростков // Там же. – 1996. – № 3. – С. 34-36.
5. Убайдуллаев А.М., Белоцерковец В.Г. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких при применении региональной лимфотропной терапии // Там же. – 1999. – № 6. – С. 14-16.
6. Савула М.М., Кравченко Н.С. Терапевтичні можливості деяких етіопатогенетичних режимів при деструктивному туберкульозі легень // Практична медицина. – 1997. – № 7-8. – С. 77-60.
7. Клиническая физиотерапия / Под ред. И.И. Оржесковского. – Киев: Здоров'я, 1984. – 448 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8. Габриелян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лабор. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140.

9. Тогобаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Там же. – 1988. – № 9. – С. 22-24.

10. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Там же. – 1981. – № 8. – С. 493-495.

11. Метод определения естественных клеток-киллеров в крови на основании подсчета больших гранулодержавших лимфоцитов: Инф. письмо / Киндзельский Л.П., Бутенко А.К., Зверьков А.С. и др. – Киев, 1985. – 14 с.

REGIONAL LYMPHOTROPIC THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG RESTRUCTIVE TUBERCULOSIS

M.M. Savula, N.S. Kravchenko

SUMMARY. It was shown that adding lymphotropic administration of isoniazide to patients with lung tuberculosis associated with centimeter wave irradiation on chest improves the process of mycobacterium eradication, more actively resolves lung infiltrates. Above mentioned treatment supplies recovering with minimal residual changes, decreases the level of endogenous intoxication, improves lung ventilation. The dynamics of immune indices is the slowest in the process of treatment.

© Борисова О.О., 2001

УДК 616.15+616.832.9-008.8]-008.9-053.2-06:616.8+616.9

О.О. Борисова

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У СІРОВАТЦІ КРОВІ І СПИННОМ ОЗКОВІЙ РІДИНІ ДІТЕЙ З УРАЖЕННЯМИ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

При виникненні запального процесу в організмі, незалежно від виду збудника і місця локалізації запального вогнища, в організмі дитини виникає порушення вільнорадикального окислення, ступінь активації якого перебуває у прямій залежності від тяжкості і періоду захворювання. Показано, що у дітей з вірусними енцефалітами різної етіології, гострими гнійними менінгітами, менінгококцемією і менінгоенцефалітами в гострому періоді недуги знижується рівень каталази, загальних ліпідів (ЗЛ), а також зростає вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і перекисного окислення білків (ПОБ) як у сироватці крові, так і в спинномозковій рідині. У період видужання відзначено тенденцію до нормалізації цих показників.

Ураження нервової системи тепер трапляються часто і представляють серйозну загрозу здоров'ю й життю дитини. Разом з тим, актуальність цієї проблеми визначається не стільки

кількістю цих захворювань, скільки властивою їм тяжкістю перебігу, високою летальністю та загрозою інвалідизації хворих, що вижили [1].

Перекисне окислення ліпідів є життєво важливою ланкою в регуляції ліпідного складу біомембран і мембраноасоційованих ферментів, бере участь у регуляції проникності і транспорті речовин через мембрану та електронів у ланці дихальних ферментів, у синтезі простагландинів і лейкотрієнів, у метаболізмі катехоламінів і стероїдних гормонів, диференціюванні і побудові клітинних мембран. У фізіологічних умовах рівень перекисного окислення ліпідів підтримується завдяки рівновазі системи про- й антиоксидантів, а вони, у свою чергу, є важливою складовою гомеостазу організму. При розвитку запального процесу в організмі виникає порушення вільнорадикального окислення, що проявляється підвищенням рівня кінцевих продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів, вільних радикалів та ін., які є

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дуже токсичними речовинами і мають пошкоджувальну дію на мембрани клітини і клітинні структури і вносять дезорганізацію у функціональні біохімічні системи [2, 3].

Матеріали і методи

Обстежено 45 хворих дітей з ураженням нервової системи при інфекційних захворюваннях. Вік дітей коливався в межах усіх вікових груп. Усі діти умовно розподілені на 2 основні групи. До 1-ї групи увійшло 25 дітей з діагнозом «вірусний енцефаліт», з них у 21 дитини діагностовано вірусний енцефаліт невстановленої етіології, в 1 хворого – вірусний енцефаліт герпетичної, у другого – ентеровірусної етіології, у 2 дітей – енцефаліт, викликаний вірусом вітряної віспи. У віці до 1 року було 4 хворих, від 2 до 6 років – 12, 6-9 років – 9 дітей. З них хлопчиків було 14 і 11 дівчаток. У 2-у групу увійшли 20 дітей з діагнозом «менінгіт і менінгоенцефаліт, тяжка форма», з них у 8 дітей діагностовано серозний менінгоенцефаліт, у 8 пацієнтів – гострий менінгоенцефаліт, у 2 – гострий гнійний менінгіт менінгококової етіології, у 2 – гострий гнійний менінгіт менінгококової етіології з менінгококцемією. У віці до 2 років було 8 хворих, 4-6 років – 7 дітей, 6-10 років – 5 хворих дітей. З них – 13 хлопчиків і 7 дівчаток.

Каталазу сироватки крові і спинномозкової рідини визначали за методом І.О. Баха і С.В. Зубкової у модифікації ЦНДЛ КДМУ [4], перекисні продукти сироватки крові (ТБК ПОЛ) – за методом Т. Askawa, Th. Hendrik [5, 6], загальні ліпіди сироватки крові – за методом Ю.О. Баришнікова і Ю.Є. Вельтищева [7], окисну модифікацію білків (ОМБ) – за методом Є.Є. Дубіної і С.О. Бурмістрова [8].

Матеріалом дослідження служили сироватка крові і спинномозкова рідина. В обстежених хворих сироватку крові брали в гострому періоді (1-3-й день хвороби), у розпал захворювання (4-8-й день хвороби) і в період видужання. Спинномозкову рідину брали в гострому періоді і в період одужання.

Результати досліджень та їх обговорення

Відомостей про дослідження ПОЛ при ураженнях нервової системи інфекційного генезу у дітей ми не знайшли.

Проведені дослідження показали, що ПОЛ змінюється залежно від періоду захворювання. Так, у 1-й групі, в яку входили 25 дітей з діагнозом «вірусний енцефаліт», у гострому періоді і в період розпалу недуги відбувається зниження рівня каталази в сироватці крові на 40-60 % ($P<0,005$), у спинномозковій рідині – на 50-60 % ($P<0,005$), а в період видужання поступово відбувається нормалізація активності каталази у всіх середовищах. У цих дітей також змінювався рівень ЗЛ, ТБК-активних продуктів ПОЛ як у сироватці крові, так і в спинномозковій рідині. Так, у гострий період недуги в сироватці крові відбувалося зниження вмісту ЗЛ на 30 % ($P<0,005$), підвищення вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ на 10-20 % ($P<0,005$) і підвищення рівня ПОБ на 10 % ($P<0,005$); у спинномозковій рідині знижувався вміст ЗЛ на 30-40 % ($P<0,005$), зростав рівень ТБК-активних продуктів ПОЛ на 10-14 % ($P<0,005$) і ПОБ – на 10 % ($P<0,005$). У період видужання вміст ЗЛ зростає, а вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ зменшується, перекисне окислення білків знижується (табл. 1.).

Таблиця 1

Показники ПОЛ у сироватці крові та спинномозковій рідині дітей з вірусним енцефалітом

Показник ПОЛ	Сироватка крові				Спинномозкова рідина		
	норма	гострий період	період розпалу	видужання	норма	гострий період	видужання
Каталаза, ум. од.	12,50±0,05	7,50±0,05	9,70±0,05	11,80±0,05	4,40±0,05	2,86±0,05	4,03±0,05
ЗЛ, г/л	3,50±0,80	2,10±0,22	2,74±0,07	3,01±0,20	3,50±0,80	1,40±0,10	3,10±0,50
ТБК ПОЛ, нмоль/мг ЗЛ	21,8±1,4	24,5±0,2	23,3±0,2	22,9±0,4	21,8±1,4	28,1±0,8	23,1±0,7
ПОБ, од. екс. білка	50,1±0,9	52,7±1,5	51,0±0,9	50,0±1,2	50,1±0,9	56,8±0,05	51,2±0,8

У 2-й групі, в яку входило 20 дітей з діагнозом «менінгіт і менінгоенцефаліт», також відбуваються зміни ПОЛ як у сироватці крові, так і в спинномозковій рідині. Так, у гострому періоді захворювання активність каталази в сироватці крові знижується на 30-50 % ($P<0,005$), у спинномозковій рідині – на 10-20 % ($P<0,005$). На 12-13-й день хвороби активність каталази поступово підвищується і нормалізується в період видужання. У даній групі спостерігалися зміни вмісту ЗЛ, ТБК-актив-

жується на 30-50 % ($P<0,005$), у спинномозковій рідині – на 10-20 % ($P<0,005$). На 12-13-й день хвороби активність каталази поступово підвищується і нормалізується в період видужання. У даній групі спостерігалися зміни вмісту ЗЛ, ТБК-актив-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

них продуктів ПОЛ і ПОБ як у сироватці, так і в спинномозковій рідині: в гострому періоді захворювання у сироватці крові знижується вміст ЗЛ на 10-15 % ($P<0,005$), підвищується рівень ТБК-активних продуктів ПОЛ і ПОБ на 10 % ($P<0,005$);

у спинномозковій рідині вміст ЗЛ знижується на 20-30 % ($P<0,005$) і підвищується – ТБК-активних продуктів ПОЛ і ПОБ на 10 % ($P<0,005$). У період видужання вміст ЗЛ зростає, а вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ і ПОБ зменшується (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ПОЛ у сироватці крові і спинномозковій рідині дітей з менінгітами та менінгоенцефалітами

Показник ПОЛ	Сироватка крові				Спинномозкова рідина		
	норма	гострий період	період розпалу	видужання	норма	гострий період	видужання
Каталаза, ум. од.	12,50±0,05	8,90±0,05	10,01±0,05	12,01±0,05	4,40±0,05	3,70±0,05	4,20±0,05
ЗЛ, г/л	3,5±0,8	2,5±0,7	2,9±0,1	3,0±0,1	3,5±0,8	1,4±0,1	3,1±0,5
ТБК ПОЛ, нмоль/мг ЗЛ	21,8±1,4	23,8±0,1	22,5±0,0	21,6±0,8	21,8±1,4	29,8±0,3	23,0±0,7
ПОБ, од. екс. білка	50,1±0,9	54,3±2,1	44,2±1,0	51,5±0,8	50,1±0,9	56,9±0,1	51,3±2,6

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що у дітей з вірусними енцефалітами різної етіології, гострими гнійними менінгітами, менінгококцемією і менінгоенцефалітами відбуваються зміни процесів ПОЛ як у сироватці крові, так і в спинномозковій рідині: в гострому періоді (1-3-й день хвороби) знижується вміст каталази, ЗЛ, зростає рівень ТБК-активних продуктів ПОЛ і ПОБ. У період розпалу хвороби (4-8-й день недуги) відбувається поступове зниження ТБК-активних продуктів ПОЛ і ПОБ і підвищення вмісту каталази та ЗЛ у всіх середовищах; у період видужання відзначалася тенденція до нормалізації показників. Ступінь змін цих показників не залежить від етіологічного чинника (вірусне чи бактерійне ураження), а обумовлено періодами і тяжкістю захворювання.

Висновки

1. При виникненні запального процесу в організмі, незалежно від виду збудника (вірус чи бактерія) і місця локалізації запального вогнища, в організмі виникає порушення вільнорадикального окислення, ступінь активації якого перебуває у прямій залежності від тяжкості і періоду недуги.

2. Порушення процесів ПОЛ у дітей з вірусними енцефалітами різної етіології, гострими гнійними менінгітами, менінгококцемією і менінгоенцефалітами характеризується односпрямованістю змін: у гострому періоді знижується вміст каталази, загальних ліпідів, зростає рівень ТБК-активних продуктів ПОЛ і ПОБ як у сироватці

крові, так і в спинномозковій рідині. У період розпалу хвороби поступово знижується рівень ТБК-активних продуктів ПОЛ і ПОБ і підвищується вміст каталази та загальних ліпідів у всіх середовищах, що вивчалися. У період видужання відзначається тенденція до нормалізації цих показників.

3. При лікуванні дітей з цією патологією необхідно враховувати стан ПОЛ та обґрунтовувати застосування антиоксидантної терапії цих станів.

Література

1. Богадельников И.В., Горишняк Л.Х., Борисова Е.А. Клиника и дифференциальный диагноз пораженной нервной системы при инфекционных заболеваниях у детей. – Симферополь, 2000. – 142 с.
2. Биоксиданты и свободно-радикальная патология / Под ред. О.Н. Воскресенского. – Полтава, 1987. – 154 с.
3. Миронов В.Ю., Липковская И.В. Перекисное окисление липидов в патогенезе и клинике инфекционных болезней // Врачеб. дело. – 1988. – № 6. – С. 119-122.
4. Подильчак М.Д. Клиническая энзимология. – Киев: Здоровье, 1967. – 292 с.
5. Askawa T., Matsushita S. Определение продуктов перекисного окисления липидов // Lipids. – 1980. – Т. 15, № 3. – Р. 137-140.
6. Hendrik T.H., Assmann R.F.T.A. Определение продуктов перекисного окисления липидов // Med. Lab. Sci. – 1990. – Т. 47, № 1. – Р. 10-16.
7. Барышников Ю.А., Вельтищев Ю.Е. Определение общих липидов // Лабор. дело. – 1966. – № 6. – С. 350-352.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О. Определение окислительной модификации белков // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41, В. 1. – С. 24-25.

STATUS OF LIPID PEROXIDATION IN BLK SERUM AND CEREBROSPINAL FLUID IN INFANTS WITH NERVOUS SYSTEM DAMAGES AT INFECTIOUS DISEASES

O.O. Borysova

SUMMARY. At the beginning of inflammatory process in the organism, independently of

pathogene type and place of inflammatory focus localization, in the infant's organism occurs the disturbance of free-radical oxidation, the activation level of which directly depends on severity and period of disease. It was shown that the infants with viral encephalitis of various etiology, acute purulent meningitis, meningococemia and meningoencephalitis during the acute period of diseases have the lowered level of catalase, donoral lipids and the increased content of lipid and protein peroxidation products both in blood serum and cerebrospinal fluid. Within the recovery period was marked the tendency to normalization of these indices.

© Кучер Л.П., Маланчук Л.М., Петрух Л.І., 2001
УДК 618.12-002-02-085.33/.849.19

Л.П. Кучер, Л.М. Маланчук, Л.І. Петрух

ВИКОРИСТАННЯ ФЛУРЕНІЗИДУ ТА ЛАЗЕРОТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ САЛЬПІНГООФОРИТІВ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського,
Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Вивчено вплив нового протимікробного засобу флуоренізиду та інфрачервоного лазерного випромінювання у складі комплексної протизапальної терапії на стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання придатків матки. Встановлено, що одним з пускових патофізіологічних механізмів, які обумовлюють розвиток хронічного сальпінгоофориту, є активація ПОЛ і пригнічення активності антиокислювальної системи (АОС). Загальноприйнятий комплекс лікування цієї патології не приводить до достатньої нормалізації АОС.

Доведено, що флуоренід і низькоінтенсивне лазерне випромінювання в інфрачервоному спектральному діапазоні доцільно включати до комплексної терапії хворих на хронічні сальпінгоофорити у фазі загострення.

Терапевтична ефективність лікування хворих із хронічними запальними захворюваннями придатків матки на сучасному етапі є недостатньою. В останні роки зберігаються висока час-

тота, тривалий перебіг і часті рецидиви запального процесу [1]. Велика кількість стертих і малосимптомних форм запальних захворювань геніталій, утруднена діагностика звичайними клінічними і лабораторними методами досліджень іноді стають причиною нераціональної терапії. У 30-67 % хворих запальний процес має хламідійну етіологію. Найчастіше етіологічним моментом запалення стають умовно патогенні мікроорганізми. Асоціації грампозитивних і грамнегативних мікробів у симбіозі з анаеробами, мікоплазмами та хламідіями резистентні до більшості антибактерійних препаратів [2, 3]. Тяжкість ускладнень хронічного процесу, таких як обструкція маткових труб, функціональні розлади гіпофізарно-яєчникової системи, порушення менструальної та репродуктивної функцій організму, обумовлюють не тільки медичний, але й соціальний аспект цієї проблеми.

За даними літератури [1, 4], однією з ключових ланок запалення, зокрема хронічних сальпінгоофоритів, є патологічна активація процесів

ПОЛ клітинних мембран, а також дисфункція АОС, що обумовлює необхідність пошуку різних медикаментозних засобів впливу та нових фізіотерапевтичних методів лікування, які б дали можливість ефективно корегувати порушення процесів ПОЛ та АОС захисту організму, що сприяло б стабілізації клітинних мембран і припиненню запального процесу. Значна кількість робіт у галузі гінекології присвячена вивченню біологічної дії фотонних потоків червоної та інфрачервоної частин спектру. Доведений сприятливий вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на процеси ПОЛ [1, 5]. Опромінення біологічного об'єкту сприяє стабілізації клітинних мембран, активації АОС захисту організму.

Сучасна стратегія лікування запалення була розроблена В.І. Бодяжиною і В.М. Стругацьким [6]. Суворі клінічні обґрунтованість і раціональність антибактерійної терапії, вибір антибіотиків відповідно з чутливістю до них збудників є одним з найважливіших принципів. Не можна не враховувати і зміни характеру мікрофлори, яка стала резистентною до багатьох медикаментів, а доступна дослідженню в цервікальному каналі не відповідає, у більшості випадків, тій, що вегетує у верхніх відділах матки і трубах. Це диктує необхідність емпіричного використання нових протимікробних препаратів широкого спектру дії при лікуванні сальпінгоофоритів.

Флуренізид – це новий протимікробний засіб [7], який проявляє також протизапальний, імуномодулювальний, антиоксидантний ефекти. Авторами препарату є вчені Львівського медичного університету: доктор медичних наук, професор Петрух Л.І. та доктор фармацевтичних наук, професор Зіменковський Б.С. Флуренізид затверджений Фармакологічним комітетом МОЗ України до медичного застосування (від 30.11.95 р.).

У літературі є роботи, які дають можливість комплексно оцінити інтегральний стан процесу ПОЛ і системи АОС, визначити їх роль в механізмах розвитку цієї патології [4], взаємозв'язок між змінами з боку системи імунітету, але нами не знайдено повідомлень про патогенетичну доцільність застосування флуренізиду в поєднанні з інфрачервоною лазеротерапією для лікування такого контингенту хворих.

Метою роботи стало вивчення впливу нового протимікробного засобу флуренізиду та інфрачервоного лазерного випромінювання у складі комплексної протизапальної терапії на

стан ПОЛ у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання придатків матки.

Матеріали і методи

Для визначення ефективності запропонованого лікування обстежено 80 хворих на хронічні сальпінгоофрити у фазі загострення. Усі жінки залежно від способу лікування були розподілені на 3 групи. Контрольну групу склали 20 хворих, яким комплексне лікування проводилось традиційними методами. До 2-ї групи увійшло 30 пацієнток, комплексне лікування яких було розширене за рахунок перорального застосування флуренізиду, до 3-ї – 30 жінок, які у комплексі протизапального лікування отримували флуренізид і лазеротерапію придатків матки. Вік жінок становив від 19 до 38 років. Менструальна функція у більшості хворих не була порушена, проте у 36,2 % були розлади менструально-оваріального циклу. За даними акушерсько-гінекологічного анамнезу щодо супутньої екстрагенітальної патології, групи достовірно не відрізнялись. У всіх жінок при піхвовому обстеженні були виявлені ознаки інфільтрації внутрішніх геніталій, що проявлялось розширенням маткових труб, деяким збільшенням і болючістю яєчників і матки, спроби зміщення яких призводили до посилення болючості. У 3 хворих виявлено наявність щільних інфільтратів у навколوماتковій клітковині. У 5 жінок матка знаходилась у фіксованій ретрофлексії.

Усім пацієнтам було проведено бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виділень з піхви й вмісту цервікального каналу.

Багатокомпонентну терапію сальпінгоофоритів проводили за загальноприйнятою методикою. Протимікробний засіб флуренізид, введений до комплексу протизапальної терапії, застосовували по 0,3 г всередину, двічі на добу, протягом 14 днів. Ділянку проекції придатків матки опромінювали через бокові склепіння за допомогою лазерної установки АНП-2 з довжиною хвилі 820 нм, потужністю випромінювання 40 мВт, експозицією на одне поле 2 хв, на курс 8 разів.

Крім загальноклінічних і лабораторних методів обстеження хворим усіх груп визначали показники ПОЛ та стан АОС. Дослідження проводили до лікування і в динаміці: на 6-7-у, 14-15-у доби. Кров брали натще з ліктьової вени в кількості 5-6 мл. Визначення дієнових кон'югатів ненасичених жирних кислот (ДК) проводили за методикою І.Д. Стальної (1977), гідроперекисів ліпідів (ГЛ) – за методикою І.Д. Стальної, Л.А. Романової, маленового диальдегіду (МДА) – І.Д. Стальної, М.Г. Гаришвілі (1977), активність супероксиддисмутази (СОД) – С. Чеварі, Й. Чаба, Й. Секей (1975) у модифікації Є.Є. Дубініної (1983).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати досліджень та їх обговорення

При бактеріоскопічному дослідженні вмісту піхви в обстежуваних переважала кокова (46,5 %) та змішана (27,6 %) мікрофлора. В 11,8 % випадків виявлені дріжджові гриби. Піхвові трихомонади траплялись менше як у 10 % обстежених пацієнток. Однак клінічна картина кольпіту була у 34,5 % хворих. Бактеріологічне дослідження показало, що мікрофлора виділень з цервікального каналу найчастіше була представлена стафілококами (епідермальним, сапрофітним), ентерококом і кишковою паличкою – як у чистій культурі, так і в асоціаціях з іншими мікроорганізмами. Мікробні асоціації зафіксовані більш як у половини жінок – 53,7 %. Поєднання епідермального стафілокока з іншою мікрофлорою встановлено у 25 % випадків. У 5,1 % були асоціації епідермального та золотистого стафілококів. Поєднання стафілокока та ентерокока виявлено у 5,1 %, у той час як ентерокок у чистій культурі був виділений у 11,0 %. Асоціації стафілокока та кишкової палички виявлено у 12,5 % випадків. У 1,5 % було поєднання стафілокока з гемолітичним стрептококом. Траплялись поєднання кишкової палички з ентерококом (2,2 %) та стрептококом (2,2 %). Всього *E. coli* була виділена у 17,6 % випадків. У 2,9 % виділено протей, у 5,1 % посівах була клебсієла.

У всіх обстежених при загостренні хронічного сальпінгоофориту відбувається активація процесів ПОЛ і зниження активності АОС порівняно з нормою. Так, у всіх жінок спостігалось статистично достовірне підвищення рівня ДК ($P < 0,001$) порівняно з нормою – $0,127 \pm 0,002$ мкмоль/л, вміст проміжних продуктів ПОЛ достовірно зростав і становив $0,298 \pm 0,014$ ум. од. ($P < 0,001$), вміст МДА як кінцевого продукту ПОЛ теж достовірно зростав ($P < 0,001$) і становив $0,064 \pm 0,002$ мкмоль/л. При дослідженні активності СОД виявлено суттєве її зниження ($P < 0,001$), що становило $6,28 \pm 0,78$ % блокування порівняно із здоровими.

Як показали результати обстежень, у жінок 1-ї групи, що отримували комплексне протизапальне лікування, відбувалося незначне зниження рівня продуктів ПОЛ ($P < 0,05$) порівняно з даними до лікування. Концентрація ДК становила $0,116 \pm 0,003$ мкмоль/л ($P < 0,05$ порівняно з нормою), зменшувався рівень проміжних сполук – ГП до $0,286 \pm 0,016$ ум. од. ($P < 0,05$) та кінцевого

продукту МДА – $0,060 \pm 0,004$ мкмоль/л ($P < 0,02$), що значно вище, ніж у здорових невагітних жінок, а також знижена активність СОД до $8,38 \pm 0,40$ % блокування ($P < 0,02$).

Розширення комплексу протизапального лікування за рахунок перорального застосування флуренізиду сприяло значному ($P < 0,05$) пригніченню нагромадження у крові ДК у хворих 2-ї групи до $0,108 \pm 0,002$ мкмоль/л, ГП – до $0,258 \pm 0,012$ ум. од., МДА – до $0,051 \pm 0,001$ мкмоль/л, суттєвому ($P < 0,05$) збільшенню концентрації СОД – $9,02 \pm 0,60$ % блокування.

Аналіз результатів обстеження 3-ї групи хворих показав, що комплексне протизапальне лікування загострення хронічного неспецифічного сальпінгоофориту із застосуванням флуренізиду та інфрачервоної лазеротерапії сприяло суттєвому ($P < 0,001$) зниженню нагромадження у крові ДК – до $0,097 \pm 0,002$ мкмоль/л, ГП – до $0,226 \pm 0,012$ ум. од., МДА – до $0,045 \pm 0,002$ мкмоль/л ($P < 0,01$), а також значному ($P < 0,01$) підвищенню активності фермента СОД – $11,96 \pm 0,60$ % блокування ($P < 0,01$).

Таким чином, проведені дослідження дали можливість встановити, що напрямок динаміки показників ПОЛ і АОС у хворих усіх трьох груп був однаковий. Однак після комплексної терапії хворих 1-ї групи спостіігається недостовірне ($P > 0,05$) зниження концентрації початкових, проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ та недостовірне зростання активності СОД ($P > 0,05$) порівняно з даними до лікування. Розширення комплексного протизапального лікування за рахунок флуренізиду сприяє суттєвому пригніченню нагромадження у крові ДК, МДА ($P < 0,05$), ГП ($P < 0,01$) та зростанню активності СОД ($P < 0,05$). Усі показники були статистично достовірно вищими ($P < 0,001$) після лікування у жінок 2-ї групи. Комбіноване використання флуренізиду та інфрачервоної лазеротерапії (опромінення ділянки проекції придатків матки) у складі протизапального лікування прискорює зникнення болювого синдрому, покращує загальний стан хворих, сприяє швидшій ліквідації вогнищевих змін.

Висновки

1. Одним з пускових патофізіологічних механізмів, що обумовлюють розвиток хронічного сальпінгоофориту, є активація перекисного окислення ліпідів та пригнічення активності антиокислювальної системи.

2. Загальноприйнятий комплекс лікування цієї патології не приводить до достатньої нормалізації функціональної системи перекисного окислення ліпідів – антиоксидантної системи.

3. Зменшення у крові продуктів перекисного окислення ліпідів, підвищення активності ендогенної біоантиокислювальної системи свідчить про доцільність включення протимікробного засобу флуоренізида та низькоінтенсивного лазерного випромінювання в інфрачервоному спектральному діапазоні до комплексної терапії хронічних сальпінгоофоритів у фазі загострення.

Література

1. Жилев Н.И. Неспецифические воспалительные заболевания внутренних половых органов женщин. – Тернополь, 1997. – 199 с.

2. Абубакирова А.М., Федорова Т.А. Обоснование применения плазмафереза у больных с хроническим сальпингоофоритом и нарушение репродуктивной функции // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 3. – С. 14-15.

3. Савельева И.С. Инфекционно-воспалительные поражения женских половых органов и дисменорея // Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. – № 2. – С. 67-76.

4. Гута Л.В., Михайлечко Н.В., Мацюк О.Г. та ін. Перекисне окислення ліпідів при загостренні хронічних запальних процесів геніталій у жінок // Актуальні питання клінічної і експериментальної медицини: Тези наукової конференції, присвяченої 140-річчю з дня народження акад. І.Я. Горбачевського. – Тернопіль, 1994. – С. 197-198.

5. Попов В.Д. Современные аспекты квантовой терапии в клинической медицине. – Киев, 1996. – 133 с.

6. Бодяжина В.И., Стругацкий В.М. Методологическое обоснование принципов лечения хронических воспалительных заболеваний матки и придатков // Акушерство и гинекология. – 1985. – № 7. – С. 3-7.

7. Патент України №17115 А. Спосіб профілактики туберкульозу у дітей. – Костик О.П., Борис В.М., Петрух Л.І. та ін. – Бюл. – 1997. – № 5.

THE APPLICATION OF FLURENIZID ANK LASER THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF SALPINGO-PHORITIS

L.P. Kucher, L.M. Malanchuk, L.I. Petrukh

SUMMARY. The effect of new antimicrobial remedy Flurenizid and infra-red laser irradiation in the complex antiinflammatory therapy on the lipid peroxidation (POL) status in patients with chronic non-specific inflammatory diseases of adnexa uteri has been studied. It was established that one of the starting mechanisms, stipulating the development of chronic salpingo-ophoritis, is POL activation and oppression of bioantioxidative system activity. The traditional complex of treatment of this pathology doesn't result in sufficient normalization of oxidative system activity.

Flurenizid and low-intensive laser irradiation in infra-red spectral diapason were proved to be included into the complex therapy of the patients with chronic salpingo-ophoritis within acute phase.

© Дівоча В.П., Мікелашвілі М.Т., Міхальчук В.Н., 2001
УДК 613.22:517.156.858/80947

В.П. Дівоча, М.Т. Мікелашвілі, В.Н. Міхальчук

ДІЯНГІБІТОРА ТРИПСИНОПОДІБНИХ ПРОТЕАЗ НА ГРИПОЗНУ ІНФЕКЦІЮ ЕКСПЕРИМЕНТИ

Одеський державний медичний університет

Вивчено захисну дію клітинного інгібітора на виживання білих мишей, інфікованих смертельною дозою вірусу грипу.

З легенів здорових мишей отримали інгібітор трипсиноподібних протеаз молекулярною масою 47500 Д. Клітинний інгібітор стовідсотково пригнічував протеолітичну активність I, VIII, IX і X ізофер-

ментів трипсиноподібної протеази, частково – II, III, IV, V, VI і лише на 28,3 % – VII. Цей інгібітор у дозі 18 мкг/мишу блокував розвиток грипозної інфекції. Тварини залишались живими на 14-у добу після інфікування, в той час як неліковані тварини гинули на 4-у добу після інфікування.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підраховано, що в Україні збиток від кожного випадку грипу в середньому становить 272-544 гривні (50-100 доларів). Трудовитрати на кожний випадок нараховують 6-14 діб. Враховуючи винятково високу захворюваність (щорічно на грип хворіє кожний шостий мешканець України), збиток від грипу для економіки країни величезний. За існуючими оцінками, грип як безпосередня причина смертності реєструється лише в 25 % випадків. Це пов'язано з тим, що причиною смерті при грипі є ускладнення або загострення фонової патології (захворювання серцево-судинної, дихальної, ендокринної систем). Зазначені причини формують приховану смертність у групах підвищеного ризику (немовлята, літні люди, які мають хронічні захворювання). Протягом останніх 30-40 років в арсеналі медпрацівників були тільки ремантадин і його аналоги. Ці препарати виявилися не ефективними як для лікування від грипу, так і для його профілактики [1]. Використання протигрипозної вакцини зі штамовим складом, який щорічно змінюється, не дозволяє повністю захистити населення від грипу. Зараз за кордоном проводять клінічні випробування двох препаратів – Занамівір (*Relenza*) та Осельтамівір (*Tamiflu*) [2, 3]. Вони є інгібіторами нейрамінідази вірусу грипу, одержаними шляхом генної інженерії [4]. Ми підходили до вирішення цього питання іншим шляхом.

Метою дослідження було вивчення захисної дії клітинного інгібітора на виживання тварин (білих мишей), інфікованих смертельною дозою вірусу грипу.

Матеріали і методи

У роботі використовували вірус грипу A/P/R/8/34 (H1N1), адаптований до легеневої тканини білих мишей. Інфекційний титр вірусу становив $7 \lg \text{ ЕД } 50/0,2 \text{ мл}$. Збудник отриманий з лабораторії музейних штамів Інституту вірусології ім. Д.І. Івановського АМН Росії. У роботу брали білих безпородних мишей масою 10-12 г. Інфікування проводили інтраназально в об'ємі $0,05 \text{ см}^3$ під легким ефірним наркозом у розчині 10^{-5} , що відповідало інфекційній дозі вірусу 2ЛД_{50} . Така доза забезпечувала 100 % загибель тварин на 6-у добу після зараження.

Інгібітор трипсиноподібних протеаз виділяли з легенів здорових мишей, масою 16-18 г. Очищення інгібітора здійснювали за допомогою іонообмінної хроматографії на ДЕАЕ-целюлозі, гель-фільтрацію на сефадексах G-15 і G-50, а також за допомогою афінної хроматографії на трип-

син-сефарозі 4В. Афінну хроматографію проводили у 0,05 М трис-солянокислому буфері pH 7,6. Десорбували послідовно буферними розчинами, які містять 1 М хлориду натрію, 8 М сечовини, та розчином 0,2 М хлориду калію і соляної кислоти з pH 2,0. Інгібітор трипсиноподібних протеаз у фракціях визначали в міру гальмування гідролізу БАПНА (-бензоіл-1-аргінін-р-нітроанлід) кристалічним трипсином за методом А.П. Левицького [5].

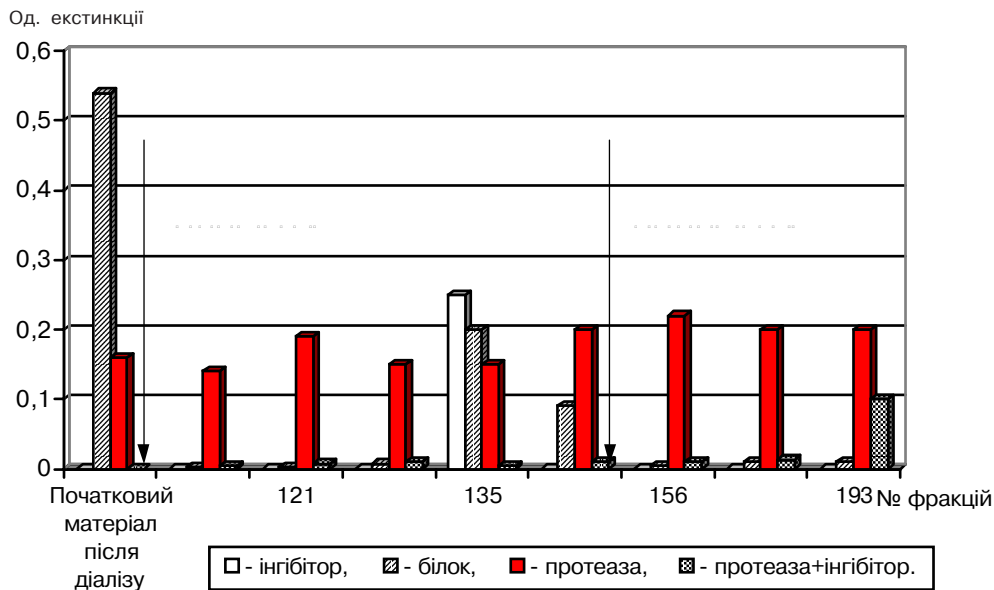
Молекулярну масу інгібітора визначали за допомогою рідинної високоефективної хроматографії високого тиску на приладі FPZC Pharmacia (Швеція), з використанням колонки HP-10/30 та смоли Superose 6. В якості маркерів молекулярних мас були використані декстран блакитний (2 000 000 Д), ферритин (40 000 Д), каталаза (24 000 Д), БСА (76 000 Д), хімотрипсин А (25 000 Д) та міоглобін (17 800 Д). Реакцію гемаглютинації ставили з 1 % курячими еритроцитами. Білок визначали за методом W. Lowri (1982). У роботі використовували ізоферменти (I-X) трипсиноподібної протеази, які були виділені з легенів здорових білих мишей.

При очищенні трипсиноподібних протеаз, виділених з легенів здорових мишей за допомогою хроматографії на ДЕАЕ-целюлозі, був виділений і їх інгібітор – при градієнтній елюції в інтервалі концентрацій 0,1-1,0 М хлориду натрію (мал. 1). Розроблена методика отримання інгібітора трипсиноподібних протеаз за допомогою афінної хроматографії на трипсин-сефарозі 4В. Метод включає ступінчасту елюцію розчинами різної молярності та концентрації іонів водню [6].

Результати досліджень та їх обговорення

У результаті очищення інгібітора трипсиноподібних протеаз з легенів здорових мишей за допомогою афінної хроматографії на трипсин-сефарозі встановлено, що інгібітор міцно зв'язується зі смолою та елюється з колонки одним піком-буфером з pH 2,0 (мал. 1). При цьому досягається високе очищення інгібітора (у 21,4 рази) із загальним виходом інгібітора у 26 % (табл. 1). За допомогою електрофорезу було встановлено, що одержаний інгібітор характеризується високим ступенем чистоти.

Після знесолення на сефадексах G-15 і G-50 була вивчена молекулярна маса інгібітора методом високоефективної гель-фільтрації. При цьому виявлено, що інгібітор мав молекулярну масу 47 000 Д. За цим показником виділений інгібітор був подібний до α -1-інгібітора протеїназ сироватки крові людини (48 000-55 000 Д) та інгібітора трипсину, виділеного з білка куря-



Мал. 1. Дія клітинних інгібіторів на протеазну активність ізоферментів трипсиноподібних протеаз з легень здорових мишей.

Таблиця 1

Коефіцієнт очищення інгібітора трипсиноподібних протеаз, доочищених методом афінної хроматографії

Екстракт	Питома інгібіторна активність (ІЕ мг білка)	Коефіцієнт очищення	% виходу
Початковий	3,6	1,0	100,0
Інгібітор після афінної хроматографії	77,7	21,4	26,0

чого ембріону (овоінгібітор з молекулярною масою 49 000 Д). На відміну від інгібітора, отриманого за допомогою афінної хроматографії, інгібітор трипсину з легень великої рогатої худоби (інгібітор типу Кунітца-Норттропа) мав молекулярну масу 65 000 Д.

Клітинний інгібітор після ліофільного висушування ставав білою аморфною речовиною, яка добре розчинялася у воді і фосфатному буфері. Дію клітинного інгібітора на протеолітичну активність протеаз, отриманих з легень здорових мишей, наведено на малюнку 2. Виявлено стовідсоткове пригнічення I, VIII, IX і X ізоферментів; II – пригнічувався на 95,86 %, III – на 99,60 %, V і VI – на 89,55 %, IV – на 41,80 % і погано блокувався VII ізофермент – лише на 28,30 %.

Вивчення впливу клітинного інгібітора на виживання білих мишей, інфікованих смертельною

дозою вірусу грипу А/Р/В/8/34, наведено у таблиці 2.

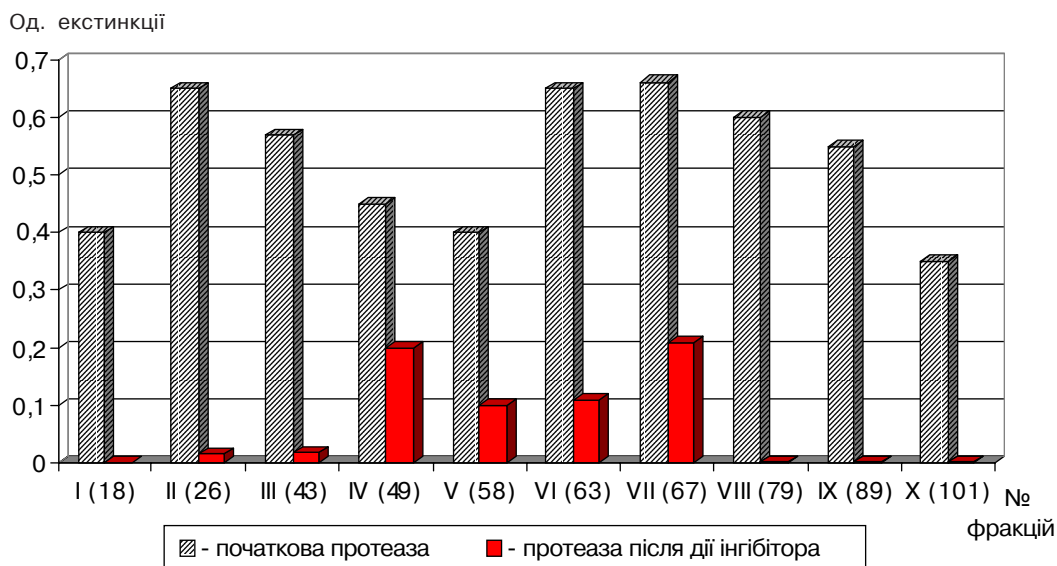
Результати дослідів свідчать про те, що інтраназальне п'ятиразове (один раз на день) введення 18 мкг/мишу клітинного інгібітора трипсиноподібних протеаз має захисний ефект. Він не був токсичним для тварин, які залишались живими і на 14-й день після введення інгібітора (період спостереження).

Висновки

1. З легень здорових мишей отримано інгібітор трипсиноподібних протеаз молекулярною масою 47 500 Д.

2. Клітинний інгібітор повністю пригнічує протеолітичну активність I, VIII, IX і X ізоферментів трипсиноподібної протеази; частково – II, III, IV, V, VI і найменше – VII.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Дія клітинного інгібітора на клітинні протеази, виділені з легень здорових мишей.

Таблиця 2

Дія клітинного інгібітора трипсиноподібних протеаз на виживання мишей, інфікованих смертельною дозою вірусу грипу A/P/R/8/34

Група тварин	Кількість тварин у групі	Доза вірусу A/P/R/8/34 (VII пасаж)	Доза інгібітора на 1 мишу (мкг білка)	Кількість тварин		% захищених тварин
				померло	одужало	
1-а (вірус грипу)	40	10^{-3}	-	40	-	0
2-а (вірус грипу+трипсин кристалічний)	40	10^{-3}	-	40	-	0
3-я (вірус грипу+клітинний інгібітор протеази)	40	10^{-3}	18	7	33	82,5
4-а (клітинний інгібітор протеази)	40	10^{-3}	18	-	40	100
5-а (трипсин)	10	-	18	-	10	100
6-а (фосфатний буфер)	10	-	0,2 мл	-	10	100

3. Клітинний інгібітор трипсиноподібної протеази дозою 18 мкг/мишу блокує розвиток гриппозної інфекції у тварин.

Література

1. Hayden F.G, Atmar R.L., Schilling M. et al. Use of the Selective Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir to Prevent Influenza // N. Engl. J. Med. – 1999. – V. 341, N 18. – P. 1336-1343.

2. Kaiser L. The Role of Neuraminidase Inhibitors in Influenza // 2nd International Symposium on Influenza and Other Respiratory Viruses. – December 1999. – P. 34-35.

3. Monto A.S., Rodinson D.P., Herlocher M.L. et al. Zanamivir in the Prevention of Influenza among Healthy Adults: A Randomized Controlled Trail // JAMA. – 1999. – V. 282, N 1. – P. 31-35.

4. Дівоча В.А., Вовчук С.В., Адамовская В.Т. Вивчення дії клітинного інгібітора на розвиток вірусу грипу // Актуальні проблеми мікробіології, епідеміології, паразитології та профілактики інфекційних хвороб. – Київ, 1996. – С. 146-147.

5. Использование показателя ингибитора трипсина и химотрипсина в селекции кукурузы и ячменя: Методические рекомендации / Левицкий А.П., Вовчук С.В., Пыльнева П.Н. и др. – Київ, 1984. – 14 с.

6. Патент України на винахід N 23548A. – Спосіб одержання інгібітора трипсиноподібних протеаз / Дівоча В.А. – 1998.

THE EFFECT OF INHIBITOR OF TRYPSIN-LIKE PROTEASES ON INFLUENZAL INFECTION IN EXPERIMENT

V.P. Divocha, M.T. Mikelashvili, V.N. Mikhalechuk

SUMMARY. The protective effect of cellular inhibitor on survival of white mice infected by mortal dose of

influenzal virus has been studied. The inhibitor of trypsin-like proteases with the molecular mass of 47 500 D was obtained from the lungs of healthy mice. The cellular inhibitor entirely (by 100 %) oppressed the proteolytic activity of the I, VIII, IX and X isoenzymes of trypsin-like protease, partially – of the II, III, IV, V, VI and only by 28,3 % – of the VII. This inhibitor in dose of 18 mkg/mouse blocked the development of influenzal infection. The animals remained alive on the 14th day after the infection whereas the untreated animals perished on the 4th day after infection.

© Ляшевич О.М., 2001
УДК 616.2-022.6-02:613.12]-053.2

О.М. Ляшевич

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІНТЕНСИВНОСТІ ВПЛИВУ ОКРЕМИХ ФАКТОРІВ ДОВКІЛЛЯ ЗАХВОРЮВАНІСТЮ ДІТЕЙ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

Кременецький педагогічний коледж ім. Т.Г. Шевченка (Тернопільська обл.)

Проаналізовано рівень захворюваності гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ) у дітей віком 4-5 років і досліджено роль зовнішніх факторів у їх формуванні. Розроблено практичні рекомендації з їх профілактики.

ГРВІ займають одне з провідних місць у структурі захворюваності дітей [1]. У 1998 р. на інфекційні недуги в країні захворіла 228 981 дитина. На ГРВІ додатково захворіли 447 197, на грип – 206 829 дітей [2]. Однією з актуальних проблем сучасної педіатрії є рецидивні респіраторні захворювання, які суттєво порушують стан здоров'я дітей і завдають значного економічного збитку суспільству. Значне погіршення екологічної ситуації, особливо у великих містах, негативно впливає на стан здоров'я дитячого населення. Під впливом численних факторів забруднення довкілля постійно змінюються поширеність і перебіг захворювань у дітей. Інкорпоруальне накопичення радіонуклідів у дітей поєднується з погіршенням стану їх здоров'я, наростанням частоти соматичної патології і функціональних розладів. Діти, які отримали велике дозове навантаження на щитовидну залозу, частіше хворіють на респіраторні хвороби. Інтен-

сивний вплив екзо- та ендогенних чинників може порушувати стан біологічної рівноваги, що супроводжується мікроекологічними та імунними порушеннями [3].

Бактерійна забрудненість житлових приміщень, як правило, більше виражена взимку і восени. Збільшення вмісту вуглекислого газу в повітрі приміщень небайдуже для організму: при цьому частішає дихання, створюється зайве навантаження на органи дихання. Не можна не враховувати і тих обставин, що внаслідок тривалої дії зіпсованого повітря у житлі людина стає слабшою і схильною до захворювань дихальних шляхів: туберкульозу легень, ГРВІ, катару верхніх дихальних шляхів. Часто гострі респіраторні вірусні інфекції, особливо ті, що повторюються через короткі періоди, можуть підвищувати чутливість і сприяти розвитку астматичного бронхіту і навіть бронхіальної астми у дитини. ГРВІ часто переносять діти, які перебувають на ранньому штучному годуванні, страждають ексудативним діатезом, рахітом, анемією, мають вроджені вади серця. Більш рідкою, але серйозною причиною частих ГРВІ є гіпогаммаглобулінемія (імунodefіцитний стан). Захворювання, які перебігають з цими явищами, характеризуються порушеною

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

здатністю синтезувати антитіла і супроводжуються зниженням або відсутністю імуноглобулінового компонента крові.

Дедалі більшої уваги привертає глобальна проблема забруднення повітряного басейну міст різноманітними шкідливими речовинами та їх вплив на організм дитини як у цілому, так і зокрема на органи дихання. Не випадково, що багато вчених займаються дослідженнями саме цієї проблеми. Вони намагаються виявити кореляційний зв'язок між факторами зовнішнього середовища (забрудненість повітря) і рівнем захворюваності дітей. Виявлені закономірності у динаміці захворюваності дитячого населення міст можуть бути використані у практичній охороні здоров'я для проведення цілеспрямованих заходів щодо поліпшення гігієнічних параметрів довкілля і медичного обслуговування дітей.

Актуальною проблемою педіатрії є профілактика частих респіраторних захворювань, що обумовлюють виникнення стійких порушень стану здоров'я дітей. Вирішення цієї проблеми неможливе без вивчення причин чутливості організму до збудників респіраторних інфекцій. Особливо часто і швидко діти заражаються у колективах – дитячих садках і школах. При огляді літератури не виявлено робіт, присвячених вивченню питань комплексного впливу різноманітних факторів на рівень захворюваності органів дихання у дітей. Це послужило основою для проведення досліджень і розробки практичних рекомендацій, спрямованих на зниження захворюваності органів дихання у дітей.

Матеріали і методи

Об'єктом досліджень було 88 дітей віком 4-5 років. Дослідження проводили в 5 дитячих садках м. Кременець Тернопільської області протягом року щокварталь-

но. Було здійснено 47 аналізів бактерійного забруднення повітря і 60 разів вимірювалася температура повітря. Захворюваність досліджували за даними медичних карток дітей. Бактерійну забрудненість повітря встановлювали шляхом посіву на чашки Петрі. Температуру повітря у груповій кімнаті вимірювали за шкалою Цельсія. Дослідження кореляційних зв'язків проведено за формулою Пірсона.

$$R_{x/y} = \frac{\sum dx \cdot dy}{\sqrt{\sum dx^2 \cdot dy^2}}, \text{ де}$$

$R_{x/y}$ – коефіцієнт кореляції; d – відхилення коефіцієнта від його середнього значення; x, y – величини, що порівнюються між собою.

Достовірність зв'язку за величиною критерію Стюдента визначали за формулою:

$$MR_{xy} = \sqrt{\frac{1 - (R_{x/y})^2}{n - 2}}, \text{ де}$$

n – число спостережень.

Розрахунки захворюваності проведені на 100 дітей. Щомісячно у вказаних дитячих садках лабораторно досліджували загальну бактерійну забрудненість повітря у групових кімнатах шляхом седиментації мікроорганізмів на чашках Петрі з наступним підрахунком на них колоній.

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження показали, що захворюваність дітей має нерівномірний характер.

У таблиці 1 наведено дані захворюваності дітей віком 4-5 років, які систематично відвідували дитсадки протягом року.

Табличне значення критерію Стюдента-

Таблиця 1

Поквартальний рівень захворюваності органів дихання та бактерійне забруднення повітря у дітей віком 4-5 років дитячих садків м. Кременець

Дитячий садок	Кількість дітей	Захворюваність, на 100 дітей	Бактерійна забрудненість повітря, КУО
№ 1	23	48,79	7,14
№ 2	18	58,39	10,00
№ 3	18	58,31	10,53
№ 5	14	80,34	20,00
№ 6	15	61,11	12,50

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Фішера для даних досліджень при ступені вільності 4 для забезпечення 95 % рівня достовірності становить 2,78. Статистичний аналіз показав наявність сильного зв'язку між рівнем бактерійного забруднення повітря та рівнем захворюваності органів дихання дітей. Коефіцієнт кореляції $R_{x/y}=0,97$, статистична помилка $MR=0,08$, значення критерію Стюдента-Фішера 11,97. Ця залежність знаходить пояснення в тому, що належний температурний режим при-

міщення (завдяки якому забезпечується низький рівень захворювань) досягається шляхом зменшення кількості провітрювань і підвищення герметизації дверних щілин.

Також були проведені дослідження з метою виявлення залежності рівня захворюваності органів дихання дітей від температури повітря в приміщеннях групових кімнат (табл. 2).

Між середньоарифметичним значенням температури повітря у кімнатах і рівнем захворю-

Таблиця 2

Поквартальна захворюваність органів дихання дітей у дитячих садках і температура повітря в приміщеннях групових кімнат

Дитячий садок	Квартал	Кількість дітей	Температура повітря в груповій кімнаті	Захворюваність на 100 дітей
№ 1	I	26	22,1	4,55
	II	26	18,9	7,69
	III	17	17,3	29,41
	IV	28	20,4	7,14
№ 2	I	16	15,2	31,25
	II	20	16,8	10,00
	III	14	18,1	7,14
	IV	20	18,8	10,00
№ 3	I	18	22,2	11,11
	II	20	18,9	10,00
	III	15	16,4	26,67
	IV	19	18,5	10,53
№ 5	I	15	14,0	20,00
	II	16	15,5	31,25
	III	11	20,0	9,09
	IV	15	18,1	20,00
№ 6	I	16	15,3	37,50
	II	18	16,6	11,11
	III	11	20,4	0,00
	IV	16	16,0	12,50

ваності дітей було встановлено зворотний зв'язок середньої сили. Коефіцієнт кореляції $R_{x/y}=-0,72$, величина статистичної помилки $MR_{xy}=0,16$. Значення критерію Стюдента-Фішера $T=4,42$, що забезпечує 95 % достовірності статистичних даних обчислень.

Таким чином встановлено, що із зниженням температури повітря в ігрових кімнатах достовірно зростає рівень захворюваності органів дихання у дітей.

Крім того, проведені дослідження, метою яких було встановити наявність зв'язку між захворю-

ваністю органів дихання у дітей, які відвідують і не відвідують організовані колективи (табл. 3).

Метою статистичних досліджень було встановити зв'язок між рівнями поквартальної захворюваності в обох групах. Як показали дослідження, коефіцієнт кореляції між рівнем поквартальної захворюваності дітей неорганізованих колективів та дітей садочку № 1 становить $R_{x/y}=-0,54$.

Подібні дослідження, проведені у дитячих садках, показали ще нижчі коефіцієнти кореляції. Їх значення коливались у межах від 0,23 до 0,49.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Поквартальний рівень захворюваності дітей в організованих колективах та дітей, що знаходились на домашньому утриманні

Дитячий садок	Квартал	Захворюваність ГРВІ, на 100 дітей	Rx/y	MR _{xy}
№ 1	I	4,55	-0,54	0,60
	II	7,69		
	III	29,41		
	IV	7,14		
№ 2	I	31,25	0,26	0,68
	II	10,00		
	III	7,14		
	IV	10,00		
№ 3	I	11,11	0,49	0,61
	II	10,00		
	III	26,67		
	IV	10,53		
№ 5	I	20,00	0,23	0,71
	II	31,25		
	III	9,09		
	IV	20,00		
№ 6	I	37,50	0,39	0,65
	II	11,11		
	III	0,00		
	IV	12,5		
Діти, які не перебувають в організованих колективах	I	18,00		
	II	9,00		
	III	9,20		
	IV	25,80		

Є підстави вважати, що не існує прямого зв'язку у поширенні інфекційних захворювань органів дихання дітей з організованих колективів та неорганізованих дітей.

Висновки

1. При оптимальному температурному режимі в групових кімнатах дитячих садків захворюваність дітей на ГРВІ є найменшою. У зв'язку з цим необхідно забезпечити належний температурний режим шляхом покращання опалення приміщень.

2. Рівень захворюваності дітей, які перебувають у групових кімнатах дитячих садків, в основному не відрізняється від такого у неорганізованих дітей.

3. Рівень захворюваності дітей, що відвідують дитячі садки, найбільшою мірою залежить від рівня бактерійного забруднення повітря у групових кімнатах. Тому для зменшення забруд-

нення повітря мікроорганізмами необхідно провітрювати та кварцувати кімнати. Бажано поєднувати в одному комплексі систему вентиляції і опалення, шляхом встановлення системи кондиціонерів.

Література

1. Мозолевский А.Ф. Заболевания детей и клинико-патогенетические особенности болезней лёгких // Педиатрия на рубеже XX-XXI столетий. – Днепропетровск, 1996. – С. 110-113.
2. Крамарев С.О. Аналіз захворюваності дітей на інфекційні захворювання в Україні за 1998 рік // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 5. – С. 5-6.
3. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. – М.: Медицина, 1991. – 126 с.

INTERRELATION BETWEEN THE INTENSITY OF SOME ENVIRONMENTAL FACTORS AND THE INFANT ACUTE RESPIRATORY VIRUS INFECTIONS

O.M. Lyashevych

SUMMARY. The level of morbidity of the 4-5 year old children with acute respiratory virus infections

has been analyzed and the role of environmental factors in their formation has been investigated. The practical recommendations concerning their prevention have been worked out.

© Колектив авторів, 2001
УДК 616.831-002-06:616.36-002-022

Ю.А. Барштейн, М.А. Андрейчин, В.В. Кононенко, А.Д. Вовк, С.В. Федорченко

ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ ЯК ПРОЯВ ПОЛІОРГАННОЇ ПАТОЛОГІЇ ПРИ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України,
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Гостра печінкова недостатність (ГПН) – комплексний клініко-патогенетичний синдром, що вказує на гостре порушення дезінтоксикаційної та синтезуючої функцій печінки, який характеризується енцефалопатією в поєднанні з геморагічним синдромом [1]. У більшості випадків вона виникає під впливом сприяючих факторів. Останні пригнічують психічні функції, гальмують функцію клітин печінки, збільшуючи концентрацію азотовмісних продуктів у кишечнику, або підвищують кровоплин через портальні анастомози [2]. За даними Б.Л. Угрюмова та співавт. [3], гострий і підгострий некроз печінки виник в 1,52 % випадків гепатиту В (ГВ) (спостереження за 2030 хворими), а летальність при цьому склала 77,41 %. За даними Foti N. (1985), з 884 хворих на ГВ фульмінантна форма хвороби розвинулась у 10 (1,13 %) пацієнтів і в усіх завершилась летально, не зважаючи на застосування гемодіалізу, плазмаферезу, гемосорбції. Подібні результати наводить F. Fiaccadori (1985) при застосуванні кортикостероїдів, антибіотиків, гемосорбції, плазмаферезу, тотальної заміни та переливання крові. Клінічно виділяють 3 стадії ГПН і 4 стадії гострої печінкової енцефалопатії (ГПЕ) [1], при розвитку 3-4-ї стадії ГПЕ летальність досягає 90 % [4].

Розвиток фульмінантного гепатиту більшість клініцистів пов'язує з надмірною гуморальною гіперімунною відповіддю, наслідком якої стає масивний некроз печінки. Надмірна імунна відповідь

може бути детермінована імуногенетично. Лабораторним маркером фульмінантної печінкової недостатності є зниження рівня V фактора зсідання крові чи проакцелерину більше як на 50 % [5].

Деякі дослідники припускають, що певну роль у генезі фульмінантних форм ВГ можуть мати мутантні штами HBV (зокрема HBVe-штам), а також прискорений апоптоз гепатоцитів, індукований HBV [1]. Дані про роль HCV у розвитку фульмінантного гепатиту суперечливі. Частота виявлення анти-HCV у хворих на фульмінантний гепатит в Японії склала 50 %, тоді як у західних країнах була дуже низькою. Ускладнювали інтерпретацію віддалена поява сироваткових маркерів при HCV-інфекції і одночасна присутність інших вірусів (таких як віруси В і Е). Інші автори вважають, що ризик фульмінантного гепатиту зростає при поєднаній інфекції HBV і HCV, а також в імуноскомпрометованих хворих похилого віку [2].

Патогенез печінкової енцефалопатії (ПЕ) вивчений не до кінця. Ця патологія розвивається внаслідок взаємодії та взаємного посилення ендогенних нейротоксинів, порушення балансу амінокислот, зміни функції нейротрансмітерів і їх рецепторів. Розвиваються набряк і функціональне порушення астроглії в головному мозку, що пояснює клінічні та інструментальні прояви печінкової енцефалопатії [4]. Відомо, що при цирозах печінки (ЦП) провідна роль в ураженні ЦНС належить нейротоксину – аміаку. Неіоні-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

зований аміак легко долає гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), клітинні мембрани нейронів і мембрани мітохондрій. У мітохондріях іде ферментативна реакція, в результаті якої з іону амонію та α -кетоглутарату утворюється глутамат. У головному мозку цикл сечовини не функціонує, тому видалення з нього аміаку відбувається різними шляхами. В астроцитах під дією глутамінсинтази з глутамату й аміаку синтезується глутамін. В умовах надлишку аміаку знижуються запаси глутамату (можливо збуджуючого медіатора) і відбувається накопичення глутаміну. Вміст глутаміну і α -кетоглутарату в спинномозковій рідині корелює зі ступенем печінкової енцефалопатії [6, 7]. Внаслідок відтоку α -кетоглутарату знижуються окислення глюкози та синтез АТФ, що призводить до енергетичного голодування клітин мозку. Крім того, аміак сприяє проникненню нейротоксичних ароматичних кислот до ЦНС і негативно впливає на постсинаптичні структури мозку [8]. Вважають, що при печінковій енцефалопатії передача імпульсів у катехоламінових і допамінових синапсах головного мозку пригнічується амінами, що утворюються під дією бактерій в кишечнику при порушенні метаболізму попередників нейромедіаторів у головному мозку. В оригінальній гіпотезі стверджується, що декарбоксілювання в кишечнику деяких амінокислот веде до утворення β -фенілетиламіну, тираміну й октопаміну – так званих несправжніх нейротрансмітерів. Вони можуть заміщувати істинні нейромедіатори [1, 7].

Внаслідок масивного цитолізу зі збільшенням проникності мембран розвиваються гіпокаліємія та метаболічний алкалоз. Було продемонстровано, що у пацієнтів з печінковою недостатністю знижена кількість розгалужених амінокислот (ізолейцину, лейцину і валіну) у плазмі [9], тоді як у крові накопичуються ароматичні (тирозин, триптофан) та сірковмісні (метіонін, цистеїн та ін.) амінокислоти, низькомолекулярні жирні кислоти (масляна, валеріанова, капронова), деякі похідні піровиноградної кислоти (ацетони та 2,3-бутіленгліколь) та інші церебротоксичні речовини. Хоча концентрація в крові кожного з них невелика, інколи мізерна, всі вони разом спричиняють значний церебротоксичний ефект [1]. Спостерігається досить добра кореляція між так званим коефіцієнтом Фішера

$$\left(\frac{\text{ізолейцин} + \text{лейцин} + \text{валін}}{\text{фенілаланін} + \text{тирозин}} \right)$$

і ступенем проявів печінкової енцефалопатії [9]. Похідні метіоніну, особливо меркаптани, викликають печінкову енцефалопатію. Такі дані привели до можливості того, що при печінковій енцефалопатії деякі токсини, зокрема аміак, меркаптани, жирні кислоти і феноли, діють як синергісти. За даними останніх досліджень, при експериментальній енцефалопатії метанефіол – дуже токсичний меркаптан – не бере участі в патогенезі печінкової енцефалопатії [2].

Усі названі порушення метаболізму призводять до «метаболічної інтоксикації» [5]. Реплікація вірусів у печінці та за її межами (мононуклеарні клітини крові, кісткового мозку, лімфатичних вузлів і селезінки) призводить до виключення імунного нагляду [8], а можлива реплікація HBV у нервових клітинах [10] може сприяти цьому та пояснювати розвиток блискавичних форм ВГВ з ГПЕ. У розвитку ГПН також важливе місце належить ураженню нирок з можливим розвитком печінково-ниркової недостатності у хворих на ВГ [11].

Під спостереженням перебувало 1011 дорослих хворих з діагнозами гострого та хронічного ВГ, які лікувались у клініці Інституту епідеміології та інфекційних хвороб у 1996-2000 рр. За етіологією це були: ГВ – 588 (58,2 %) хворих, ГС – 278 (27,5 %) та ГВ+ГС – 145 (14,3 %) пацієнтів. З причини тяжкого перебігу ВГ 98 (9,7 %) хворих потрапили у відділення інтенсивної терапії (ВІТ). З них 57 (58,2 %) хворих мали гострий ВГ, 24 (24,5 %) – хронічний ВГ і 17 (17,3 %) – цироз печінки (ЦП) вірусного походження. Гострий і підгострий некроз печінки було діагностовано у 39 осіб, що склало 3,85 % від усіх хворих на ВГ. Порівняно з попередніми роками [3] частота розвитку некрозу печінки при ВГ збільшилась в 2,53 разу ($P < 0,01$). З цих хворих помер 21 (53,84 %).

Прояви ГПЕ були у всіх 39 пацієнтів з некрозом печінки. Клінічними проявами ГПЕ були ментальні та психічні, нервово-м'язові розлади. До ранніх проявів ГПЕ (1-а стадія ГПН і ГПЕ) відносили наступні симптоми: емоційна лабільність, дратівливість, біль голови, порушення сну, тремор рук і грубі порушення почерку, зниження пам'яті, невдача з пробою на зворотний рахунок. У 2-й стадії ГПН (ГПЕ-2) періоди збудження стають менш тривалими та все частіше змінюються сопорозним станом, з якого хворих ще можна вивести голосом або больовим подразненням. Свідомість порушена, дезорієнтація в місці та часі, з'являються посмикування м'язів;

брадикардія змінюється на тахікардію; часто підвищується температура тіла; наростають клінічні ознаки ДВЗ-синдрому – носові, шлункові, кишкові та інші кровотечі. У 3-й стадії ГПН (ГПЕ-3) зникає мовний (вербальний) контакт, втрачається адекватна реакція на біль; з'являються патологічні рефлексії (Бабінського, клонус стопи та ін.), симптоми орального автоматизму; втрачається тазовий контроль. З поглибленням коматозного стану (ГПЕ-4) настає повна втрата реакції на всі подразники, у тому числі й больові; арефлексія; очні яблука «плавають», зникає тремтіння рук; зіниці розширені, реакція їх на світло відсутня.

Клінічні спостереження вказують, що ГПЕ при ВГ розвивається останньою після ураження печінки та селезінки (гепатолієнальний синдром), інших органів травлення, нирок (нефротичний синдром), міокарда (гепатогенна кардіоміопатія [13]), системи гемостазу (синдром ДВЗ), імунної системи [12]. Особливо наочною така послідовність розвитку патології простежується при хронічних ВГ і ЦП.

Така послідовність уражень органів і систем організму при ВГ вбачається нам у тому, що ГЕБ є найпотужнішим з усіх гістогематичних бар'єрів організму. Тому й ГПЕ розвивається на тлі патології практично усіх органів і систем організму при ВГ, тобто вже як фінальний етап поліорганної патології.

У лабораторних дослідженнях хворих з ГПЕ при ВГ відбивається поліорганна патологія: безумовно, змінені печінкові проби – гіпербілірубінемія, підвищені або високі рівні печінкових трансаміназ; значна диспротеїнемія (знижений рівень загального білка, гіпоальбумінемія, гіпергаммаглобулінемія); порушення системи гемостазу (зниження протромбінового індексу, зменшення вмісту фібриногену, поява фібриногену В, тромбоцитопенія та ін.); порушення функції нирок (помірна протеїнурія, циліндрурія за рахунок зернистих і гіалінових циліндрів, еритроцитурія, поява клітин ниркового епітелію, ізостенурія, олігурія), дизелектролітемія. У загальному аналізі крові практично у всіх випадках реєструвався лейкоцитоз з помірним зсувом формули крові вліво, з'являлись клітини Боткіна, токсична зернистість нейтрофілів. Кількість еритроцитів і вміст гемоглобіну зменшувались внаслідок пригнічення кровотворення та тромбогеморагічного синдрому. Про розвиток нейроендокринних порушень свідчили значна гіперглікемія з глюкозурією, які

погано піддавались корекції інсуліном, у хворих, які не мали в анамнезі вказівок на цукровий діабет. Безумовно, при гострих і хронічних ВГ й ЦП коливання вказаних відхилень відрізнялися, але все ж мали одну направленість і вказували на ураження багатьох органів і систем. При люмбальній пункції, яка проводилась хворим з ПЕ 3-ї та 4-ї стадій, спинномозкова рідина була жовтуватого кольору, прозора, витікала під високим тиском, кількість лімфоцитів була в межах норми (3-5 клітин в 1 мкл), вміст білка дещо підвищувався (до 0,49 г/л) або був «розведеним» (0,033 г/л), збільшувався вміст сечовини (до 7,5 ммоль/л), визначався загальний білірубін (до 9,3 мкмоль/л) за рахунок непрямого, вміст глюкози був у межах норми (3,7-4,2 ммоль/л), виявлялись свіжі та змінені еритроцити, що вказувало на пошкодження і підвищену проникність судин головного мозку.

В умовах поліорганної декомпенсації можливість подолання тяжкої «метаболічної інтоксикації» з боку ЦНС без допомоги головного дезінтоксикаційного органу – печінки – стає практично неральною. Цим, на наш погляд, і пояснюється низька ефективність лікування ГПЕ при ВГ, особливо при фульмінантних формах з високою летальністю. Це доводить необхідність використання в лікуванні ГПН допоміжних дезінтоксикаційних заходів: екстракорпоральних методів детоксикації.

Головними напрямками базисної терапії ГПН і ГПЕ вважаються [1, 7, 8]:

- обмеження білка як в ентеральному травленні, так і в парентеральному, особливо стандартних амінокислотних сумішей, які містять ароматичні кислоти;
- корекція електролітних порушень, перш за все гіпокаліємії;
- деконтамінація кишок та їх звільнення від азотвмісних речовин і медикаментів;
- ентеросорбція (переривання печінково-кишкового кругообігу токсичних субстанцій);
- використання препаратів, які нейтралізують клітинні ефекти циркулюючих токсичних субстанцій – глютамінова кислота, аргінін (гепастерил А), орнітин (орніцетил, гепа-мерц), які забезпечують зв'язування аміаку. Гептрал (адemetіонін) сприяє утворенню саме глутатіону – важливого клітинного антиокислювача.

Деконтамінація кишок досягається застосуванням антибіотиків, які не всмоктуються (канаміцин, поліміксин В), а звільнення кишок – використанням лактулози (дуфалак, нормазе).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

З метою неспецифічної дезінтоксикації можливе проведення плазмо- та лімфосорбції в спеціальних режимах, які запобігають посиленню геморагічного синдрому. Можливі замінні переливання крові [11], перфузія крові хворого крізь ксенопечінку (свинячу) та, нарешті, орто- чи гетеротопна трансплантація печінки [8]. Але вони малодоступні, а їх ефективність поки що не перевищує таку при екстракорпоральній детоксикації з гіпербаричною оксигенацією, які проводяться паралельно з безперервною базисною терапією. Можлива реінфузія асцитичної рідини.

У лікуванні хворих на тяжкі форми ВГ ми використовували етіотропні препарати (інтерферони вітчизняного й закордонного виробництва, віростатики), імуномодулювальні засоби з імуносупресивним та імуностимулювальним ефектом, детоксикаційну терапію із застосуванням сольових розчинів, інгібітори протеолізу, ентеросорбенти різної природи, амінокислоти, гепатопротектори, ензимотерапію, урсодезоксихолову кислоту, а також сорбційні методи детоксикації: плазмаферез, плазмо- і гемосорбцію. У поодиноких випадках при ГПЕ з лікворногіпертензійним синдромом проводили розвантажувальні спинномозкові пункції, при печінково-клітинній недостатності з порушенням білоксинтезуючої функції печінки – пряме зворотне внутрішньосудинне введення асцитичної рідини [9].

Безумовно, кожний окремий препарат або методика мають свої показання, протипоказання і побічну дію. Наприклад, ми спостерігали розвиток панцитопенії при використанні інтерферонів, анафілактичні реакції на кровозамінні розчини, посилення проявів синдрому ДВЗ з розвитком кровотеч, які загрожували життю тощо. При ГПН з ГПЕ ми утримувались у гострому періоді від призначення інтерферонів та імуномодуляторів, враховуючи недоцільність і можливу шкоду від втручання в гіперімунний процес.

Не зважаючи на використання сучасних методик лікування з урахуванням індивідуального призначення комплексу терапії, смертність при вірусних ураженнях печінки залишається високою. Летальний вислід був у 7 хворих з гострим ВГ (12,3 % цієї групи ВІТ), 5 пацієнтів (20,8 %) з хронічним ВГ та у 9 осіб (52,9 %) з ЦП. Загальна летальність (21 хворий) у ВІТ становила 21,4 %, а серед усіх пацієнтів клініки – 2,07 %. Наслідки в тих, які вижили, теж невтішні: великий відсоток хронізації гострих ВГ, перехід до автоімунних механізмів розвитку гепатиту в по-

дальшому, розлади діяльності ендокринної системи, навіть розвиток синдрому Шихана.

При патоморфологічних дослідженнях у померлих від блискавичного некротичного ВГ виявлялись токсична дистрофія з мультилобулярним некрозом тканини печінки. При розтині печінка була зменшена в розмірах, вона ставала м'якшою, розпластувалась на столі, зі зморщеною капсулою та гострим краєм. Крововиливи у глісонову капсулу досить великі та поширені. Просочування некротизованої тканини печінки жовчними пігментами дає підстави говорити про її тяжку атрофію. Гістологічно виявлялись масивні некрози печінки, серед них траплялись гепатоцити з тільцями Каунсильмена, зірчасті ретикулоендотеліоцити, лімфоцити, макрофаги та нейтрофіли. Тільки на периферії часток були дистрофічні гепатоцити. Виявлявся периваскулярний набряк портальних судин.

Селезінка дещо збільшена в розмірах, в'яла, на розрізі тканина її жовто-червона, з поверхні розрізу пульпа зішкрібається у великій кількості. Нирки збільшені, в'ялі, кора їх набрякла, жовта. При мікроскопічному дослідженні виявляється некроз епітелію звивистих каналців, повне зникнення клітинних контурів і каріоліз, потовщення судинних стінок, набряк проміжної тканини. Серце в'яле, дистрофічне; на епікарді та ендокарді поодинокі петехіальні крововиливи.

Тверда мозкова оболонка різко повнокровна, м'яка оболонка повнокровна та набрякла, іноді з вогнищевими крововиливами. Речовина головного мозку також набрякла та повнокровна. У білій і сірій речовині часто трапляються точкові крововиливи. Шлуночки мозку розширені та переповнені прозорою спинномозковою рідиною жовтого кольору. Гістологічно виявляються дифузний набряк-набухання головного мозку, дистрофія нейронів, незначна інфільтрація навколо судин лімфоцитами та, іноді, нейтрофілами, фібриноідний некроз судинних стінок, стази, тромби.

Просочування всіх органів і тканин жовчними пігментами. В усіх органах (печінка, серце, нирки, наднирники, підшлункова залоза, головний мозок) – глибокі порушення мікроциркуляції та прояви синдрому ДВЗ: повнокров'я, крововиливи, а також тяжка дистрофія та некроз паренхіматозних клітин.

Таким чином, проведений аналіз власних даних і поглядів інших дослідників вказує на те, що ГПЕ при ВГ розвивається як один з проявів поліорганної патології і може розглядатись як фінальна стадія захворювання. В останні роки частота розвитку некрозу печінки при ВГ зрос-

ла у 2,5 рази і становить 3,85 %. У патогенезі ГПЕ при ВГ провідну роль відіграють «метаболічна інтоксикація», мікроциркуляторні порушення з розвитком синдрому ДВЗ крові та порушення проникності найпотужнішого з гістогематичних бар'єрів організму – ГЕБ.

Враховуючи неспроможність власних дезінтоксикаційних систем організму подолати поліорганный недостатність при ВГ, вважаємо обґрунтованим і перспективним у лікуванні ГПН використання екстракорпоральних методів детоксикації.

Література

1. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – С.-Пб.: «ИКФ Фолиант», 2000. – 936 с.
2. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. Апросина З.Г., Мухина Н.А. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 859 с.
3. Угрюмов Б.Л., Татьяна Н.В., Вовк А.Д. и др. Острый вирусный некроз печени // Клин. медицина. – 1990. – Т. 68, № 11. – С. 42-46.
4. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3-х т. – Київ: Здоров'я, 2000. – Т. 1. – 856 с.
5. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме // Лабораторная диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11-17.
6. Mousseau D.D., Butterworth R.F. Current theories

on the pathogenesis of hepatic encephalopathy // PSEBM. – 1994. – N 206. – P. 329.

7. Андрейчин М.А., Ішук І.С., Господарський І.Я. Клінічні та імунологічні критерії ефективності ентеросорбції у лікуванні хворих на гепатит В // Інфекційні хвороби. – 1995. – № 2. – С. 17-21.

8. Костюченко А.Л. Экстракорпоральная гемокоррекция при хронических заболеваниях печени // Эфферентная терапия. – С.-Пб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – С. 234-267.

9. Кононенко В.В., Матяш В.І. Проблеми лікування тяжких форм вірусних гепатитів у практиці відділення інтенсивної терапії // Вірусні гепатити. СНІД: Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (Запоріжжя, 11 – 12.11. 1999 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – С. 54-56.

10. Серов В.В. Хроническая генерализованная инфекция, обусловленная вирусами гепатита (клинико-морфологический анализ) // Клин. медицина. – 1997. – Т. 75, № 12. – С. 4-7.

11. Сокол А.С., Карманова Е.Е., Киселева А.Ф. Печеночно-почечная недостаточность. – Киев: Здоров'я, 1977. – 134 с.

12. Федорченко С.В. Імунопатологія хронічної HB-HD-вірусної інфекції та принципи антивірусної терапії: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Київ, 1996. – 42 с.

13. Барштейн Ю.А., Кононенко В.В., Боброва И.А. Поражение миокарда при инфекционных заболеваниях // Укр. кардіологічний журнал. – 1996. – № 2. – С. 8-12.

© Кіселик І.О., 2001

УДК 616.36-002.16/.17-085376-037

І.О. Кіселик

МЕТАБОЛІЗМОКСИДУАЗОТУ ТА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ. ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

В останнє десятиріччя з'явилися повідомлення, що проста хімічна сполука – оксид азоту (NO) – безперервно продукується ферментативним шляхом в організмі тварин і людини, виконуючи функції одного з універсальних регуляторів метаболізму [1]. Показано, що цей агент бере участь у регуляції тонусу судин як антагоніст адренергічної нервової системи, гальмує агрегацію тромбоцитів та їх адгезію на стінках судин. NO викликає ослаблення м'язів не тільки в стінках судин, але й у стінках травного каналу [2-4]. Таким чином, функція NO тісно пов'язана

з центральною і вегетативною нервовою системами. По еферентним нервовим волокнам регулюється діяльність органів дихальної системи, травного каналу і сечостатевої системи. Відзначено вплив NO на функціонування секреторних тканин і клітин [4-6]. Регуляторна дія NO у всіх системах забезпечується його генерацією з L-аргініном, що каталізується ізоформами NO-синтетази (NOS) – ендотеліальною та нейрональною NOS. Стаціонарний рівень NO, що підтримується NOS у цих тканинах, не перевищує декількох мікромолей [7, 8].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

NO є неорганічною сполукою з властивостями радикалу, що синтезується ферментами з родини NO-синтетази, які в присутності кофакторів окислюють гуанідинову групу L-аргініну до NO. Конститутивна форма ензиму звичайно експресується в клітинах нервової та судинної системи і регулюється кальцієм через комплекс Са-кальмодулін і посттрансляційними модифікаторами, а NO функціонує головним чином як внутрішньоклітинний або міжклітинний медіатор. NO також синтезується в макрофагах, поліморфнонуклеарних лейкоцитах та гепатоцитах [9].

Поряд з регуляторними функціями NO має також цитотоксичну/цитостатичну активність, виступаючи в якості одного з основних ефекторів системи клітинного імунітету. Ця активність NO забезпечується функціонуванням індукцибельної форми NOS, синтез якої в імунокомпетентних клітинах ініціюється цитокінами, ендотоксинами та іншими біологічно активними агентами [9, 10].

NO є одним з головних факторів активності клітин (макрофаги, моноцити, нейтрофіли, гепатоцити, гліоцити, ендотеліоцити та ін.), які беруть участь у забезпеченні резистентності організму до проникнення та розвитку інфекцій [11-14]. Вважається, що NO пригнічує патогенні ефекти вірусів, бактерій, грибів, найпростіших, паразитів і мутантних клітин [15, 16].

Фізико-хімічні властивості, синтез, особливості метаболізму та біохімічна активність NO вивчені досить детально і тому більшість біологічних феноменів нормальної та патологічної фізіології людини знайшли своє відображення саме на основі цих уявлень [13, 17].

Таким чином, потужні механізми синтезу оксиду азоту у макрофагів існують не тільки для того, щоб забезпечувати продукцію нітритів і нітратів. Головна функція NO, який синтезується макрофагами, полягає в забезпеченні їх цитотоксичної дії. При активації бактерійними ендотоксинами або Т-лімфоцитами макрофаги підвищують активність NO-синтетази. Виділяючись з макрофагів, NO швидко пригнічує життєво важливі групи ферментів: мітохондріальні, циклу Кребса та синтезу ДНК, що відповідно сприяє блокуванню реплікації вірусів. Таким чином, NO відіграє важливу роль в імунному захисті організму. Він втягується в процес на останніх етапах імунної відповіді і є «караючим мечем» імунної системи [6, 15, 16].

Печінці як ключовому органу в метаболічних процесах у нормі і патології притаманна склад-

на взаємодія гетерогенних субпопуляцій клітин. Вони включають власне печінкові (паренхіматозні) клітини печінки (гепатоцити), ендотеліальні клітини судин, макрофаги-резиденти (клітини Купфера), клітини жовчних каналців і клітини Стелла-та [17, 18]. Гепатоцити мають здатність продукувати значні кількості NO; саме на них вперше було показано, що в клітинах паренхіматозного типу виявляється висока активність інформаційної NO-синтетази (iNOS). Встановлена залежність цього ферменту від стимуляції гепатоцитів ліпополісахаридами (ЛПС) та IFN- γ . У відповідь на введення ЛПС з IFN- γ гепатоцити синтезують мРНК iNOS і сам фермент. При цьому накопичуються значні кількості NO₂ й NO₃ [17-19]. Це свідчить про інтимний зв'язок iNOS з інтерферон-системою. Крім того, NO відводиться важлива роль у регуляції функціональної активності гепатоцитів (інгібіція синтезу білків, глікогену, глікогенолізу, гліцеральгід-3-фосфатдегідрогенази, цитохрому P-450, 1A1 та 1A2, мітохондріального дихання, активація розчинної гуанілатциклази) [19].

Системні запалення супроводжуються глибокими змінами в метаболічних процесах. У результаті пошкодження тканини печінки в гепатоцитах і клітинах Купфера експресується iNOS [20]. У плазмі виявляється підвищений рівень NO₂ і NO₃. При цьому встановлені як позитивні, так і негативні ефекти NO. Припускають, що NO захищає печінку від пошкодження [20]. Проте виявляють підвищення рівня NO при хронічних гепатитах. Оскільки продукція NO здійснює як позитивну, так і негативну дію, з'ясування молекулярних механізмів регуляції цього ферменту є вирішальним етапом у розробці стратегії, що дозволяє маніпулювати генерацією NO при патофізіологічних станах [21]. До важливих факторів, що визначають баланс позитивних і негативних ефектів NO, слід віднести кількість і тривалість його генерації. Експресія продукції NO при гострому запаленні забезпечує максимальну перфузію тканини, що можна розцінювати як захисну реакцію. Потім NO запобігає агрегації тромбоцитів і цим самим тромбозу, а також нейтралізує дію токсичних радикалів кисню. Крім цього, NO має антимікробну дію і гальмує активацію нейтрофілів [19-21]. При гострій дифузній патології печінки експресію iNOS можна розцінювати як гепатопротекторну – NO експресує синтез двох типів захисних білків – Hsp70 і гемоксигенази [21]. При хронічному запаленні, як припускається, NO може виступати промотором раку [22], хоча, з другого боку, він

проявляє антиканцерогенну активність при його генерації запальними клітинами в ході імунної реакції на пухлинний ріст.

Викладені дані свідчать про багатообіцяючі перспективи, які пов'язуються з регуляцією NO патології печінки [18, 19, 21].

Індукція iNOS при вірусних інфекціях – феномен, що ініціюється реплікацією вірусів. Показано, що iNOS індукується IFN- γ та TNF- α [22], та й віріони, презентовані в макрофагах, мають здатність самі індукувати iNOS [22, 23].

Проведені дослідження рівня iNOS у сироватці крові як здорових, так і хворих на гострі гепатити свідчать про підвищення рівня iNOS [24, 25]. За нашими даними (неопубліковані результати), встановлена досить чітка кореляція між гостротою перебігу, етіологічною приналежністю вірусного гепатиту і рівнем NO в динаміці процесу.

Отже, є вагомі підстави вважати, що встановлення рівня NO при вірусних гепатитах може мати практичне значення в прогнозі, констатації можливої хронізації процесу, що дасть змогу оптимізувати лікування, зокрема застосування інтерферонотерапії.

Література

1. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 867-869.
2. Ткаченко М.М. Оксид азота та судинна регуляція // Журн. АМН України. – 1997. – Т. 3, N2. – С. 251-254.
3. Singh S., Evans T.W. Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or fictions? // Eur. Respir. J. – 1997. – V. 10, N2. – P. 699-707.
4. Gold D.P., Schroder K., Powell H.C. et al. Nitric oxide and the immunomodulation of experimental allergic encephalomyelitis // Eur. J. Immunol. – 1997. – V. 27, N 11. – P. 2863-2869.
5. Драпкина О.М., Задорожная О.О., Ивашкин В.Т. и др. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда // Клин. медицина. – 2000. – N3. – С. 19-23.
6. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – N1. – С. 49-55.
7. Kubes P., Suzuki M., Granser D.N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leucocyte adhesion // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1991. – V. 88, N 6. – P. 4661-4668.
8. Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 976-983.
9. Проскуряков С.Я., Бикетов С.И., Иванников А.И., Скворцов В.Г. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций // Иммунология. – 2000. – № 4. – С. 9-20.
10. Dawson T.M., Snyder S.H. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain // J. Neuroscience. – 1994. – V. 14, N 9. – P. 5147-5159.
11. Denlinger L.C., Fiset P.L., Garis K.A. et al. Regulation of inducible nitric oxide synthase expressions by macrophage purinoreceptors and calcium // J. Biol. Chem. – 1996. – V. 271, N 1. – P. 337-342.
12. Knowles R.G., Moncada S. Nitric oxide synthase in mammals // Biochem. J. – 1994. – V. 298, N 2. – P. 249-258.
13. Chu S.C., Wu H-P., Banks T.C. et al. Structural diversity in the 5'-untranslated region of cytokine-stimulated human inducible nitric oxide synthase mRNA // J. Biol. Chem. – 1995. – V. 270, N 18. – P. 10625-10630.
14. Wesley A.J. Specific nutrients and the immune response // Nutr. – 1994. – V. 10, N 5. – P. 470.
15. Nicotera P., Bonfoco E., Brune B. Mechanism for nitric oxide induced cell death: Involvement of apoptosis // Advances in Neuroimmunology. – 1995. – V. 5, N 4. – P. 411-420.
16. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // Pharmacol. Rev. – 1991. – V. 43, N 2. – P. 109-141.
17. Тейлор Б.С., Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Р. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 6. – С. 905-923.
18. Salvemini D., Misko T.P., Masferrer J.L. et al. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – V. 90. – P. 7240-7244.
19. Хаценко О.О. Взаимодействие оксида азота и цитохрома P-450 в печени // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 6. – С. 984-991.
20. Ochoa J.B., Billiar T.R., Peitzman A.R. The role of nitric oxide in hemorrhagic shock and trauma // Shock, Sepsis and organ Failure Nitric Oxide / Eds. G. Schag, H. Redl. – Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1995. – P. 84-101.
21. Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислотные радикалы при инфекции, воспалении и раке // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 1007-1019.
22. Amaro M.J., Bartolome J., Pardo M. et al. Decreased nitric oxide production in chronic viral hepatitis B and C // J. Med. Virol. – 1997. – V. 4, N 4. – P. 326-331.
23. Schweyer S., Mihm S., Radzun H. J. et al. Liver infiltrating T lymphocytes express interferon gamma and inducible nitric oxide synthase in chronic hepatitis C virus infection // J. Gut. – 2000. – V. 46, N 2. – P. 255-259.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

24. Sharara A.I., Perkins D.J., Misukonis M.A. et al. Interferon (IFN)-alpha activation of human blood mononuclear cells in vitro and in vivo for nitric oxide synthase (NOS) type 2 mRNA and protein expression: possible relationship of induced NOS2 to the anti-hepatitis C effects of IFN-alpha in vivo // J. Exp. Med. – 1997. – V. 9, N 3. – P. 1495-1502.

25. Mihm S., Fayyazi A., Ramadori G. Hepatic expression of inducible nitric oxide synthase transcripts in chronic hepatitis C virus infection: relation to hepatic viral load and liver injury // J. Hepatology. – 1997. – V. 2, N 8. – P. 451-458.

© Чорновіл А.В., Грицко Р.Ю., Бірка Х.Ю., 2001
УДК 616.9-085.356

А.В. Чорновіл, Р.Ю. Грицко, Х.Ю. Бірка

ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНІВ-АНТИОКСИДАНТІВ ВІНФЕКТОЛОГІЇ

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Емпірично позитивний вплив вітамінотерапії на перебіг інфекційних хвороб відомий давно. Проте тільки в останні роки з'явилися дослідження, які заклали серйозну теоретичну базу для вивчення тих ланок їх патогенезу, в першу чергу клітинного рівня, що лежать в основі позитивного терапевтичного впливу α -токоферолу, аскорбінової кислоти, селену та інших вітамінів і мікроелементів.

Крім того, досягнення у вивченні такого феномена, як перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), дозволили відмовитись від багатьох традиційних, але хибних, уявлень і застосування незбалансованої вітамінотерапії в комплексі з мікроелементами та іншої патогенетичної терапії.

Патогенні мікроорганізми розглядаються як прооксидантні агенти, оскільки вони спричиняють смерть клітин і пошкодження тканин. У свою чергу, патогенний мікроб може бути знищений механізмом захисту організму з використанням вільних радикалів. Цей факт свідчить про дуалізм ПОЛ при інфекційних хворобах: кисень утворює вільні радикали, що захищають від мікроорганізмів, у свою чергу створюючи загрозу для пошкодження макроорганізму під час цього захисту [1, 2]. Складна антиоксидантна система (АОС) безпосередньо й опосередковано захищає організм господаря проти руйнівного впливу цитокінів і вільних радикалів, індукованих збудником чи його токсинами [3, 4].

При вірусних хворобах проведений детальний аналіз стану ПОЛ. Висловлюється думка

про те, що метаболіти, які виникають із супероксиду кисню та окису азоту, відіграють активну роль у протівірусному та протипухлинному захисті організму, але надмірна їх продукція шкідлива і потребує додаткової корекції [5]. Водночас існує гіпотеза, згідно з якою активні форми кисню (АФК) беруть участь у протівірусній обороні організму. На відміну від антибактерійного захисту, де АФК відіграють роль «біологічної зброї», що вбиває бактерію, функція АФК у боротьбі з вірусами зумовлена механізмом апоптозу. Клітина, яка виявила появу вірусу у своїй цитоплазмі, активізує утворення супероксиду й перекису водню. У результаті як сама заражена клітина, так і її найближчі «сусіди» (ймовірність зараження яких особливо велика) гинуть, блокуючи тим самим подальше поширення вірусу [6].

Активізація ПОЛ при інфекційних хворобах, у поєднанні з недостатністю АОС організму, є патогенетичним обґрунтуванням використання препаратів для корекції перекисного окислення [7, 8]. Для підтримання балансу про- і АОС необхідно вводити додаткову кількість антиоксидантів. У таких випадках є доцільним медичне втручання з метою виправлення цього дефекту. Одним з терапевтичних заходів може бути застосування фармпрепаратів для активації власної системи АО захисту або компенсації її недостатності [9]. В основу фармакологічної дії АО покладено механізми, скеровані на гальмування активності процесів ПОЛ, ендогенних фосфоліпаз і стимуляцію нейтралізації ліпоперексидів

через систему шиф-реакцій, а також стабілізацію фізико-хімічних констант ліпідного двочару клітинних мембран і функціональної активності ферментів [10].

Доведена висока ефективність монотерапії додатковим природним інгібітором вільнорадикального окислення – вітаміном Е [9, 11], зокрема його позитивний вплив на лімфопроліферацію у відповідь на мітогени [12]. Але негайне поповнення дефіциту АО за допомогою цього вітаміну лімітується механізмами його транспорту (токоферолтранспортними білками) [13]. Ці труднощі можна подолати за допомогою синтетичних АО, для яких в організмі не існує специфічних транспортних механізмів. Проведені експериментальні дані та клінічні дослідження щодо можливостей заміни природних вітамінів-інгібіторів вільнорадикального окислення синтетичними [9].

Аскорбат є слабшим АО, але утворює сильну синергічну пару з α -токоферолом (дуже часто ці два вітаміни комбінують між собою [14, 15]). Механізм антирадикальної дії вітаміну С включає його здатність взаємодіяти як з водорозчинними радикалами, так і з радикалами ліпідної природи, зокрема радикалом α -токоферолу, що наочно продемонстровано у різних системах [16]. Слід однак зауважити, що при підвищеному рівні вільного заліза в сироватці крові у септичних хворих вітамін С може виступати як прооксидант [17].

Експериментальне застосування вітамінів з метою усунення негативних наслідків ПОЛ доведено для β -каротину [18]; підтверджена також ефективність амінокислот – N-ацетилцистеїну [11], L-глутаміну, L-карнітину [19] тощо.

Активно ведуться дослідження стосовно застосування АО у клініці інфекційних хвороб [2, 7]. Підсумована ефективність використання антиоксидантів при вірусних хворобах, зокрема при ВІЛ-інфекції, гепатиті В та грипі [8]. Обґрунтовано необхідність застосування антиоксидантів у поєднанні з протівірусною терапією [5].

Детальний аналіз ефективності АО проведений при ВІЛ-інфекції [20]; визначено, що при цій патології у сироватці крові суттєво знижується рівень селену, вітамінів Е, С, β -каротину та інших каротиноїдів, натомість підвищується рівень перекисів ліпідів і малонового діальдегіду. Застосування вітамінів-антиоксидантів Е, С та β -каротину здатне нівелювати ці порушення [15, 21]. Після тримісячного лікування ВІЛ-інфікованих α -токоферолом по 800 ОД/добу та аскорбіновою кислотою по 1 г/добу відбулося суттєве зменшення інтенсивності ПОЛ і вірусного титру у цих пацієнтів. Доведено зменшення інтенсивності апоптозу, що відіграє важливу роль у патогенезі СНІД, під впливом лікування антиоксидантами, особливо у поєднанні з антиретровірусною терапією [19, 22, 23]. Відзначено позитивний ефект (зниження реплікації вірусу та збільшення числа лімфоцитів) при лікуванні хворих на СНІД такими антиоксидантами, як N-ацетилцистеїн, α -ліпоева кислота, L-глутамін, L-карнітин та інші [19].

Вивчається вплив антиоксидантів на перебіг вірусних гепатитів [24]. Позитивний ефект відмічений у системі АО-захисту при застосуванні протягом 2 міс. інтерферону (останній трактується і як антиоксидант) при хронічному гепатиті С [25]. Після двотижневого курсу лікування антигіпоксантом і мембраностабілізатором трекрезаном при гепатитах А і В спостерігається зниження концентрації МДА, ДК і SS-груп, а також збільшення SH-груп у крові [26], характерна нормалізація співвідношення у системі ПОЛ/АОС (за показниками СОД, глутатіонпероксидази-1 і МДА) при застосуванні ентеросорбенту трисану у хворих на гепатит В. Позитивний вплив на стан системи ПОЛ/АОС встановлено при використанні у комплексній терапії гепатиту В флаваноболу [27]. Отримано добрий ефект від застосування природних АО у терапії вірусних гепатитів [28], зокрема α -токоферолу ацетату в поєднанні з настоянкою арніки гірської у комплексному лікуванні гепатитів різної етіології [29].

Хороший ефект спостерігається від комбінації α -токоферолу з реафероном при експериментальній грипоznій інфекції [30]. При порівнянні дії природних і синтетичних антиоксидантів відмічено, що при грипоznій пневмонії максимальний позитивний ефект у нормалізації ПОЛ настає при застосуванні α -токоферолу і значно слабший – дибунолу [31]. Встановлено зниження титру вірусу грипу у легенях під дією монотерапії α -токоферолом [32]. При грипі та інших респіраторних інфекціях вивчена ефективність монотерапії вітаміном С [33]. Так, застосування аскорбінової кислоти у мегадозах (1 г тричі на добу) зменшує патологічні прояви за умови її призначення до появи перших симптомів або негайно, на початку хвороби [34]. У разі застосування вітаміну С у розпал грипу та

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

інших ГРВІ в добовій дозі 1 г на день суттєвого впливу не відмічено [35]. Проведений також аналіз позитивного впливу антиоксидантів на перебіг цитомегаловірусної інфекції [36], підтверджена ефективність комбінованого противірусного лікування й використання АО при цій інфекції [37].

Вивчається вплив АО на перебіг бактерійних інфекцій. Внутрішньовенне введення N-ацетилцистеїну (150 мг/кг) і пероральне – аскорбінової кислоти (1 г) та α -токоферолу (400 мг) покращувало антиоксидантний статус пацієнтів із сепсисом [38] і сприяло клінічному видужанню. Комбіноване внутрішньовенне застосування амінокислот-АО – N-ацетилцистеїну (75 мг/кг/добу) та глутатіону (70 мг/кг/добу) у хворих із септичним шоком уже на третій день зменшило концентрацію у крові малонового діальдегіду, деформацію еритроцитів та активність комплементу [39]. На морських свинках (тваринах, у яких, як і у людей, в організмі не синтезується аскорбат) вивчений ефект від комбінованого застосування вітамінів С та Е при експериментальному ендотоксин-індукованому вільнорадикальному пошкодженні міокарда. При введенні аскорбінової кислоти (особливо у комбінації з α -токоферолом) підвищується рівень аскорбату і знижується вміст сечової кислоти (маркера інтенсифікації ПОЛ) у міокарді, у той час як ендотоксин спричиняє протилежну дію [14]. При сальмонельозі включення у терапію аскорбату нормалізує рівень ПОЛ, СОД і каталази у мембранах еритроцитів [40].

З'являються роботи, присвячені визначенню впливу антиоксидантів на перебіг дифтерійної інфекції. При тяжкому перебігу хвороби застосування вітаміну С і α -токоферолу у комплексному лікуванні протягом 2 тижнів покращує АО властивості крові і сприяє швидшому клінічному видужанню [41]. Призначення водорозчинного синтетичного АО прямої дії емоксипіну на фоні експериментальної дифтерійної інтоксикації запобігає надмірній активації вільнорадикального ПОЛ, сприяє збереженню функціональної активності АОС і виявляє кардіопротекторну дію [42, 43].

Позитивний ефект відмічений при монотерапії вітаміном С деяких бактерійних інфекцій. Так, лікування виразкової хвороби, зумовленої *H. pylori*, одним тільки вітаміном С (5 г/добу) упродовж 4 тижнів призвело до повного видужання 30 % пацієнтів без будь-яких побічних

ефектів [44]. Відмічено позитивний вплив (зниження мембранних перекисів ліпідів) від проведення монотерапії аскорбіновою кислотою при інфекції, зумовленій *Chlamydia trachomatis* [45].

Важливу роль у захисті організму від надмірної ініціації процесів ПОЛ на рівні з вітамінами-АО відіграє мікроелемент селен. Як компонент селенопротеїнів цей елемент також виступає як каталізатор синтезу гормону щитовидної залози і нормального функціонування імунної системи. Зниження вмісту селену в організмі підвищує ризик виникнення раку [46, 47]. В умовах терапевтичного застосування гіпербаричної оксигенації відбувається зниження концентрації селену, що підвищує схильність організму до інфікування [48]. У випадку інфекції, викликаній вірусом Коксакі В3 (CVB3/0), доведено, що при АО-недостатності імунної системи макроорганізму (зниження вмісту селену та вітаміну Е) на геномному рівні відбувається перехід умовно-патогенної форми збудника у патогенну форму [49]. Комплексне застосування селену, вітамінів Е, С та N-ацетилцистеїну впродовж 7 днів значно зменшує ризик виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після травми [50].

Використання селену у комплексному лікуванні ВІЛ-інфекції продемонстровано численними дослідженнями. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів при застосуванні олігоелементу селену відзначається симптоматичне покращання за рахунок зниження активності вірусної транскриптази, а терапія селеном і вітамінами-АО запропонована як захід, що зменшує ймовірність трансплацентарної передачі вірусу [51]. Включення у дієту ВІЛ-позитивних пацієнтів 100 мкг селену і 30 мг β -каротину приводить до зменшення ураження ендотелію у цих хворих [18]. Цей мікроелемент – ключова речовина у протидії переходу ВІЛ-інфекції у розгорнуту картину СНІДу [46]. Під впливом терапії селеном у хворих на СНІД відбувається суттєве збільшення у сироватці крові рівня важливих ферментів АО-захисту організму – глутатіону й глутатіонпероксидази, які захищають клітини від надмірного посилення ПОЛ [52].

Слід зазначити, що не тільки введення в організм різноманітних антиоксидантів зменшує надмірну інтенсифікацію ПОЛ в організмі. Подібного ефекту можна досягти, знижуючи вміст прооксидантів. Таким прооксидантом виступає залізо у надмірній концентрації, активуючи високотоксичний гідроксильний радикал. Змен-

шення концентрації заліза дієтичним харчуванням запропоноване як дешевий, доступний і ефективний спосіб зниження вільнорадикального окислення ліпідів та зумовленого ним апоптозу при інфекційних захворюваннях [53].

Отже, застосування водо- і жиророзчинних вітамінів-АО, мембраностабілізуючих препаратів у складі комплексної терапії хворих на інфекційну патологію позитивно впливає на перебіг і наслідки захворювання, сприяє підвищенню результативності традиційних методів лікування. Однак включення у комплексну терапію АО при інфекційних хворобах необхідне, у першу чергу, у випадках різкого зниження останніх і значного дисбалансу співвідношення ПОЛ/АОС. На нашу думку, дискусійним є питання про доцільність застосування АО при хронічному черевнотифозному бактеріоносії [54] чи у носіїв токсигенних штамів коринібактерій дифтерії [43, 55, 56], бо у цих випадках підвищення ПОЛ є захисною реакцією організму і відіграє позитивну роль, сприяючи швидшій елімінації збудника. Так, застосування антрациклінового антибіотика – адриабластину, що здатний генерувати диоксид і підвищувати продукцію нейтрофілами ПОЛ, забезпечує виживання тварин під дією дифтерійного токсину [57]. Дискусійним є також застосування гіпербаричної оксигенації у комплексній терапії інфекційних хворих, адже кисень у надмірній концентрації знижує АО-статус крові (зменшення вітаміну Е та селену), що може призводити до загрози виникнення септичних ускладнень [48]. Таким чином, застосування АО при інфекційній патології потребує детальнішого вивчення.

Література

1. Alvira R.D., Navarro G.L., Gotor Lazaro M.A., Collado R.E. Oxidative stress and infectious pathology // *Ann. Med. Interna.* – 1995. – V. 12, N 3. – P. 139-149.
2. Keusch G.T. Antioxidants in infection // *J. Nutr. Science & Vitaminology.* – 1993. – Suppl. 39. – P. 23-33.
3. Yoshikawa T., Takano H., Takahashi S. et al. Changes in tissue antioxidant enzyme activities and lipid peroxides in endotoxin-induced multiple organ failure // *Circulat. Shock.* – 1994. – V. 42, N 1. – P. 53-58.
4. Шепелев А.П., Корниенко И.В., Шестопалов А.В., Антипов А.Ю. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней // *Вопр. мед. химии.* – 2000. – Т. 46, N2. – С. 110-116.
5. Peterhans E. Reactive oxygen species and nitric oxide in viral diseases // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1997. – V. 56, N 1. – P. 107-116.
6. Скулачев В. Н. Возможная роль активных форм кислорода в защите от вирусных инфекций // *Биохимия.* – 1998. – Т. 63, вып. 12. – С. 1691-1694.
7. Beck M.A. The influence of antioxidant nutrients on viral infection // *Nutr. Rev.* – 1998. – V. 56, N 1-2. – P. 140-146.
8. Schwarz K.B. Oxidative stress during viral infection: a review // *Free Radic. Biol. Med.* – 1998. – V. 21, N 5. – P. 641-649.
9. Giulivi C., Cadenas E. Inhibition of protein radical reactions of ferrylmyoglobin by the water-soluble analog of vitamin E, Trolox C // *Archives Biochemistry & Biophysics.* – 1993. – V. 303, N 1. – P. 152-158.
10. Knight J.A., Searles D.A. The effects of various antioxidants on lipid peroxidation in stored whole blood // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 1994. – V. 24, N 4. – P. 294-301.
11. Groeneveld A.B., Sipkema P. Interaction of oxyradicals, antioxidants, and nitric oxide during sepsis // *Crit. Care Med.* – 2000. – V. 28, N 6. – P. 2161-2162.
12. Fuente M. de la, Victor V.M. Anti-oxidants as modulators of immune function // *Immunol. Cell. Biol.* – 2000. – V. 78, N 1. – P. 49-54.
13. Han Y.C. Study of anti-lipid peroxidation of vitamin E in human body // *Chinese J. Preventive Medicine.* – 1993. – V. 27, N 3. – P. 132-134.
14. Rojas C., Cadenas S., Herrero A. et al. Endotoxin depletes ascorbate in the guinea pig heart. Protective effects of vitamins C and E against oxidative stress // *Life Sci.* – 1996. – V. 59, N 8. – P. 649-657.
15. Aghdassi E., Allard J.P. Breath alkanes as a marker of oxidative stress in different clinical conditions // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – V. 28, N 15. – P. 880-886.
16. Herbaczynska-Cedro K., Wartanowicz M., Panczenko-Kresowska B. et al. Inhibitory effect of vitamins C and E on the oxygen free radical production in human polymorphonuclear leukocytes // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1994. – V. 24, N 5. – P. 316-319.
17. Galley H.F., Davies M.J., Webster N.R. Ascorbyl radical formation in patients with sepsis: effect of ascorbate loading // *Free Radic. Biol. Med.* – 1996. – V. 20, N 1. – P. 139-143.
18. Constans J., Seigneur M., Blann A.D. et al. Effect of the antioxidants selenium and beta-carotene on HIV-related endothelium dysfunction // *Thromb. Haemost.* – 1998. – V. 80, N 6. – P. 1015-1017.
19. Patrick L. Nutrients and HIV: part three-N-acetylcysteine, alpha-lipoic acid, L-glutamine, and L-carnitine // *Altern. Med. Rev.* – 2000. – V. 5, N 4. – P. 290-305.
20. Kotler D.P. Antioxidant therapy and HIV infection: 1998 // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998. – V. 67, N 1. – P. 7-9.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

21. Allard J.P., Aghdassi E., Chau J. et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects // *AIDS*. – 1998. – V. 10-12, N 13. – P. 1653-1659.
22. Famularo G., De Simone C., Marcellini S. Apoptosis: mechanisms and relation to AIDS // *Med. Hypotheses*. – 1997. – V. 48, N 5. – P. 423-429.
23. Masutani H. Oxidative stress response and signaling in hematological malignancies and HIV infection // *Int. J. Hematol.* – 2000. – V. 71, N 1. – P. 25-32.
24. Пересадин Н.А., Фролов В.М., Пинский Л.Л. Коррекция антиоксидантами цитогенетических нарушений при вирусном гепатите // *Лікарська справа*. – 1995. – N1-2. – С. 76-79.
25. Higuera V., Raya A., Rodrigo J.M. et al. Interferon decreases serum lipid peroxidation products of hepatitis C patients // *Free Radic. Biol. Med.* – 1994. – V. 16, N 1. – P. 131-133.
26. Андрейчин М.А., Іщук І.С., Боцюк З.І. Вплив трикрезану на показники перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи у хворих на гепатити А та В // *Актуальні питання клінічної інфектології: Матеріали V з'їзду інфекціоністів України*. – Тернопіль, 1998. – С. 5-7.
27. Чабан Т.В. Вплив флаваноболу на інтенсивність перекисного окислення ліпідів і ферментну антиоксидантну систему хворих на гострий гепатит В // *Інфекційні хвороби*. – 1997. – N4. – С. 15-18.
28. Никитин Е.В., Сервецкий К.Л., Чабан Т.В. Активность процессов перекисного окисления липидов и состояния ферментативной антиоксидантной системы у больных с тяжелым течением острого гепатита В // *Лаб. диагностика*. – 1998. – N2. – С. 9-12.
29. Мироник О.В. Настоянка арніки гірської та альфа-токоферолу ацетат в комплексному лікуванні хворих на вірусні гепатити різної етіології: Дис. ... канд. мед. наук. – Чернівці, 1999. – 169 с.
30. Перцева Н.Г., Ананенко А.А., Малиновская В.В. и др. Влияние реферона и α -токоферола на процессы перекисного окисления липидов при экспериментальной гриппозной инфекции // *Вопр. вирусологии*. – 1995. – N2. – С. 59-62.
31. Нагибина М.В., Нейфах И.А., Крылов В.Ф. и др. О лечении пневмонии при гриппе антиоксидантами // *Терапевт. архив*. – 1996. – N11. – С. 33-35.
32. Han S.N., Meydani S.N. Vitamin E and infectious diseases in the aged // *Proc. Nutr. Soc.* – 1999. – V. 58, N 3. – P. 697-705.
33. Hemila H. Vitamin C supplementation and common cold symptoms: factors affecting the magnitude of the benefit // *Med. Hypotheses*. – 1999. – V. 52, N 2. – P. 171-178.
34. Gorton H.C., Jarvis K. The effectiveness of vitamin C in preventing and relieving the symptoms of virus-induced respiratory infections // *J. Manipulative Physiol. Ther.* – 1999. – V. 22, N 8. – P. 530-533.
35. Hemila H., Douglas R.M. Vitamin C and acute respiratory infections // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – V. 3, N 9. – P. 756-761.
36. Speir E. Cytomegalovirus gene regulation by reactive oxygen species. Agents in atherosclerosis // *Ann. N.-Y. Acad.* – 2000. – N 899. – P. 363-374.
37. Cinatl J.Jr., Vogel J.U., Kotchetkov R. et al. Proinflammatory potential of cytomegalovirus infection. Specific inhibition of cytomegalovirus immediate-early expression in combination with antioxidants as a novel treatment strategy? // *Intervirology*. – 1999. – V. 42, N 5-6. – P. 419-424.
38. Galley H.F., Howdle P.D., Walker B.E., Webster N.R. The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock // *Free Radic. Biol. Med.* – 1997. – V. 23, N 5. – P. 768-774.
39. Ortolani O., Conti A., De Gaudio A. R. et al. The effect of glutathione and N-acetylcysteine on lipoperoxidative damage in patients with early septic shock // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – V. 161, N 6. – P. 1907-1911.
40. Журило О.А. Ефективність нового еубіотика аеробакту при сальмонельозі // *Інфекційні хвороби*. – 1998. – N1. – С. 25-28.
41. Чорновіл А.В., Зінчук О.М., Грицько Р.Ю. Корекція вільнорадикального окислення ліпідів у хворих на дифтерію // *Актуальні питання клінічної інфектології: Матеріали V з'їзду інфекціоністів України*. – Тернопіль, 1998. – С. 273-275.
42. Амбалов Ю.М., Пополитова С.Б. Клинико-биохимическая оценка эффективности эмоксипинотерапии у больных распространенной и токсической дифтерией // *Клин. лаб. диагн.* – 1998. – N8. – С. 38.
43. Дубинська Г.М. Клініко-патогенетичне значення порушень у системі антиоксидантного захисту при дифтерійній інфекції та розробка методів їх корекції: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Київ, 1999. – 34 с.
44. Jarosz M., Dzieniszewski J., Dabrowska-Ufniaz E. et al. Effects of high dose vitamin C treatment on *Helicobacter pylori* infection and total vitamin C concentration in gastric juice // *Eur. J. Cancer. Prev.* – 1998. – V. 7, N 6. – P. 449-454.
45. Azenabor A.A., Mahony J.B. Generation of reactive oxygen species and formation and membrane lipid peroxides in cells infected with *Chlamydia trachomatis* // *Int. J. Infect. Dis.* – 2000. – V. 4, N 1. – P. 46-50.
46. Rayman M.P. The importance of selenium to human health // *Lancet*. – 2000. – V. 354, N 9225. – P. 233-241.
47. Opal S.M. Selenium replacement in severe systemic inflammatory response syndrome // *Crit. Care Med.* – 1999. – V. 27, N 9. – P. 2042-2043.

48. Araujo V., Ruiz E., Llovera M. et al. Impact of oxygen therapy on antioxidant status in newborns. Relationship with infection risk // *Biofactors*. – 1998. – V. 8, N 1-2. – P. 143-147.
49. Beck M.A. Selenium and host defence towards viruses // *Proc. Nutr. Soc.* – 1999. – V. 58, N 3. – P. 707-711.
50. Porter J.M., Ivatury R.R., Azimuddin K., Swami R. Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a prospective randomized study // *Am. Surg.* – 1999. – V. 65, N 5. – P. 478-483.
51. Schrauzer G.N., Sacher J. Selenium in the maintenance and therapy of HIV-infected patients // *Chemico-Biolog. Interactions*. – 1994. – V. 91, N 2-3. – P. 199-205.
52. Delmas-Beauvieux M.C., Peuchant E., Couchouron A. et al. The enzymatic antioxidant system in blood and glutathione status in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: effects of supplementation with selenium or beta-carotene // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1996. – V. 64, N 1. – P. 101-107.
53. Polla B.S. Therapy by taking away: the case of iron // *Biochem. Pharmacol.* – 1999. – V. 57, N 12. – P. 1345-1359.
54. Ахмедов Д.Р. Состояние антиоксидантной системы крови при хроническом брюшнотифозном бактерионосительстве // *Журн. микробиол.* – 1994. – N1. – С. 91-95.
55. Дубинська Г.М., Ізюмська О.М., Войтенко Л.Л. Активність деяких показників системи антиоксидантного захисту і вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у носіїв коринебактерій дифтерії // *Актуальні питання клінічної інфектології: Матеріали V з'їзду інфекціоністів України*. – Тернопіль, 1998. – С. 228-229.
56. Ізюмська О.М., Дубинська Г.М., Кривенко Л.Л., Войтенко Л.Л. Активність ферментів антиоксидантного захисту та імунної системи у бактеріоносіїв токсигенних штамів коринебактерій дифтерії // *Інфекційні хвороби*. – 1998. – N1. – С. 15-18.
57. Летуновский А.В. Система перекисного окислення липидов в процессе дифтерийной интоксикации в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону. – 1997. – 22 с.

© Міроненко А.П., Мухопад В.О., 2001
УДК 616.921.5

А.П. Міроненко, В.О. Мухопад

СТРАТЕГІЯ ТА СТАДІЇ КОНТРОЛЮ ГРИПУ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

Півсторіччя тому Л.В. Громашевський [1] констатував, що всі заходи проти грипу мають паліативний характер. Вже у наш час перше місце в переліку проблем, що не мають радикального вирішення, надається грипу.

Глибоке розуміння природи епідемічного процесу дозволило ще в 1947 р. Л.В. Громашевському [1] цілком обґрунтовано, з урахуванням наявної на той час наукової інформації, прогнозувати еволюцію грипу. З великим ступенем вірогідності він очікував, що в епідеміології грипу епоха пандемій з ураженням майже всього населення й одночасним розповсюдженням на багато країн світу або закінчилася повністю, або напередодні цього. Л.В. Громашевський також передбачав, що розвиток повітряного транспорту і особливо перетворення його на масовий вид

транспорту, без сумніву, сприятиме подальшому нівелюванню епідемічного процесу.

Безумовно, інтенсивність епідемічного процесу повинна була еволюціонувати в напрямку спорадичної захворюваності. Та цього все ж не сталося за рахунок раніше невідомих чинників – етіологічних. Пандемії продовжують розвиватися і їх причина вже загальновідома – шифтова мінливість збудника. Якби це був єдиний чинник, то в разі грипу А(Н3N2) після пандемії інтенсивність епідемічного процесу мала б невпинно згасати. Цього теж не спостерігається. Грип В через відсутність шифтової мінливості збудника взагалі вже мав би стати спорадичною хворобою. Цього теж не сталося.

Стосовно жодної іншої інфекційної хвороби не існує стільки поглядів, гіпотез, концепцій, часом суперечливих.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

В експериментальних умовах (на курячих ембріонах у присутності імунної сироватки або на частково імунних тваринах) легко відтворюється антигенна мінливість збудника. Перші ж спроби [2] відтворити антигенний дрейф в експерименті для одержання збудників майбутніх епідемій не виправдали сподівань: штучно одержані антигенні варіанти суттєво відрізнялися від справжніх епідемічних антигенних варіантів.

Уявлення щодо дрейфової мінливості вірусів грипу все ще залишаються досить туманними. З одного боку, суть цього явища майже ототожнюється з буквальною значенням його назви [3], з іншого боку, декларується майже безмежна штамова гетерогенність популяції вірусів [4]. О.С. Шадрін [5] навіть дійшов висновку, що після трьох епідемій дрейф вичерпується і має з'явитися новий серотип. Г.П. Жилова [6] взагалі вважає найкращим кандидатом у вакцинні штамми перші епідемічні штамми нового серотипу. Як наслідок подібних уявлень виготовлялися і застосовувалися вакцини з етіологічно неактуальних антигенних варіантів (штамів), протиепідемічна ефективність цих вакцин була занадто низькою чи взагалі сумнівною. На початку дев'яностих років охоплення населення України масовими щепленнями (неактуальними вакцинами) різко зменшилося і з 1996 р. було повністю припинено, що не призвело до зростання захворюваності на грип. У часі це збіглося навіть із зниженням інтенсивності епідемічного процесу, але, ймовірно, за рахунок його природної циклічності.

Концепція О.О. Смородинцева [7] щодо круговерті серед серотипів вірусу грипу А все ще залишається дискусійною, а до грипу В взагалі не має відношення. Висновки [8, 9] щодо втрати серотипом А(Н3N2) епідемічності та очікуваного виникнення нового серотипу виявилися передчасними. Прогнозоване в 1974 р. повернення «іспанки» не відбулося: розпочата кампанія щеплення всього населення США терміново виготовленою вакциною виявилася не потрібною – очікувана пандемія обмежилася одним спалахом.

Концепція Д.К. Львова щодо виникнення нових вірусів грипу шляхом генетичної рекомбінації людських і тваринних вірусів дуже цікава у вірусологічному відношенні, але все ще далека від практичного застосування. До речі, спалах пташиного грипу А(Н5N1) серед людей у Гонконзі наприкінці 1997 р. засвідчив, що пташиний грип не перетворився на антропоноз.

А.Ф. Фролов [10] надає великого значення персистенції вірусів грипу в організмі людини стосовно виникнення нових варіантів, які, на його думку, навіть можуть стати збудниками епідемій (ендогенних).

Г.С. Скрипченко [11] на підставі розроблених положень щодо фазових перетворень вірусів грипу стверджує можливість експериментального упередження антигенного дрейфу на 2-3 епідемії.

За нашими спостереженнями [12], в усіх епідеміях, зумовлених грипом В, переважає один епідемічний антигенний варіант (поняття штам, *strain*, *strain-like virus* є застарілим, неточним таксономічно й епідеміологічно). Кожної епідемії відбувається заміна провідного збудника. Всі епідемічні антигенні варіанти мають заносне походження. Географія походження епідемічних антигенних варіантів досить широка, виразного тяжіння до певних регіонів світу не спостерігається. Тривалість життя кожного епідемічного антигенного варіанту в межах країни обмежується двома епідеміями: у першій епідемії – переважна роль, у наступній – незначна. Систематичне вірусологічне стеження за динамікою складу антигенних варіантів у популяції вірусу в країні у зіставленні з глобальними етіологічними тенденціями забезпечує можливість етіологічного прогнозування епідемічного процесу в країні. Ситуація в Україні кожного епідемічного сезону переважно відрізняється від ситуації в інших країнах. Так, проведені нами спостереження за етіологічною структурою популяції вірусів грипу в Україні за останні одинадцять років, порівняно з такою, що мала місце у світі, показали суттєві розбіжності. Майже щороку в Україні спостерігається тяжіння до збудників, що переважали у світі в минулому сезоні.

Так, наприклад, у 1990 р. 70 % всіх вірусів грипу, виділених в Україні, належали до штаму А/Сичуань/2/87(Н3N2), який у 1989 р. в країнах північної півкулі серед усіх штамів вірусів А(Н3N2) становив близько половини. У 1992 р. популяція вірусів, виділених в Україні, була досить різноманітною за штамовим складом: близько 50 % це був вірус А/Гонконг/25/90(Н3N2), 30 % – проміжний варіант між А/Гонконг/25/90 та А/Порто-Ріко/11/90(Н3N2) і по 10 % – А/Бейчжінг/353/89(Н3N2) й А/Вашингтон/15/91(Н3N2). Водночас у світі в цей період близько 80 % виділених вірусів А(Н3N2) належали до штаму А/Бейчжінг/353/89 і по 10 % – А/Вашингтон/15/91 та А/Англія/261/91.

Останніми роками (1999-2001) спостерігається усе значніший збіг в етіологічній структурі популяції збудників, що викликали епідемію в Україні та в країнах північної півкулі. Так, у 1999 р. в Україні епідемія грипу була викликана переважно вірусами грипу А/Сідней/5/97(H3N2). Цей же штам превалував у світі. Наступного 2000 р. епідемія в Україні була викликана переважно вірусами грипу А/Панама/2007/99(H3N2), а у світі – ще й вірусами А/Москва/10/99(H3N2) та А/Сідней/5/97(H3N2). У 2001 р. основним збудником епідемії в Україні був штам А/Нова Каледонія/20/99(H1N1), як і скрізь в країнах північної півкулі цього сезону. Більш частий збіг етіологічних агентів епідемії грипу в Україні та у світі останніми роками можна пояснити активізацією світового епідемічного процесу грипу за рахунок інтенсифікації транспортних, господарських та інших міждержавних стосунків нашої країни з іншими.

Отже, етіологічний процес грипу у світі має мозаїчний характер, тобто на різних територіях домінуючі збудники епідемії часто відрізнялися від таких на інших територіях.

Штамовий склад протигрипозної вакцини потребує ревізії до кожного епідемічного сезону. Застосування неактуальних вакцинних штамів (антигенних варіантів) епідеміологічно хибне, як і щорічне використання всіх трьох компонентів вакцин – А(H1N1), А(H3N2), В. Визначення протиепідемічної ефективності вакцинопрофілактики можливе лише за наявності даних щодо складу антигенних варіантів у місцевій популяції вірусу до щеплення і під час епідемії (після вакцинації) з метою зіставлення відповідності вакцинних антигенних варіантів епідемічним антигенним варіантам. Популяційний вибух вірусу (епідемія) самознищує можливість подальшого існування в природі антигенного варіанту, що викликає епідемію. І це природне явище можна відтворити й запобігти йому шляхом «штучного епідемічного процесу» – масової вакцинації. Узгоджені із Всесвітньою організацією охорони здоров'я, перш за все в часі, зусилля окремих країн запобігти виникненню епідемій грипу на їх територіях – таким ми уявляємо стратегічний напрямок контролю епідемій грипу. Реальність можливості скоординувати дії всіх країн світу для досягнення поставленої епідеміологічної мети була блискуче проілюстрована на прикладі ліквідації натуральної віспи. Пропонованою тактикою контролю епідемій грипу є

відцентрове, безперервне стеження за динамікою складу антигенних варіантів у місцевій популяції збудника, етіологічне прогнозування епідемічного процесу та специфічна щодо епідемічних антигенних варіантів, етіологічно та епідеміологічно актуальна, упереджувальна, масова вакцинація населення.

Відомі [12] 3 стадії контролю інфекційних хвороб. При грипі в Україні та інших країнах поки що застосовується егоцентрична стратегія (контроль інфікування), що є безумовно ефективною (за наявності вакцин нового покоління – етіологічно актуальних) на I стадії контролю грипу – індивідуальний захист від інфікування, що має на меті інфекційну безпеку для особи, а мірилом досягнення мети є відсутність (відвернення) захворювання. Егоцентрична стратегія може бути досить ефективною на II стадії контролю грипу (залежно від рівня охоплення громади щепленнями), що має на меті запобігти спалахам. На наступних стадіях ефективність егоцентричної стратегії стає дуже обмеженою, обтяжливою економічно. Отже, перехід на II стадію контролю є наразі актуальною задачею охорони здоров'я країни.

В Україні накопичено вже дворічний досвід широкого використання актуальних протигрипозних вакцин іноземного виробництва. Штамовий склад їх змінюється щорічно відповідно до рекомендацій ВООЗ, що є запорукою їх епідеміологічної ефективності. Так, восени та взимку 1998 р. в Україні актуальними протигрипозними вакцинами було щеплено близько 150 тисяч осіб, а у 1999 р. – вже більше 250 тисяч. Було проведено щеплення як окремих осіб, з метою індивідуального захисту (перша стадія контролю), так і багатьох колективів (особи, що утримуються у будинках для людей похилого віку та їх обслуговуючий персонал; діти дитячих будинків і шкіл-інтернатів та їх персонал; колективи банків, працівники деяких великих підприємств та ін.) – II стадія контролю.

Результати трирічного використання в Україні актуальних протигрипозних вакцин показали їх винятково високу епідеміологічну ефективність на перших двох стадіях контролю. Зокрема, показник захисної ефективності серед окремих колективів сягав 95 % (дані одержано на контингенті осіб, що обслуговуються лікувально-оздоровчим об'єднанням при Кабінеті Міністрів України). Відносно захисної ефективності протигрипозних вакцин у колективах показано, що

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

спалахи грипу там взагалі не виникали, в той час як у місті чи районі спостерігалася інтенсивна епідемія грипу, а в окремих колективах, що не були щеплені, хворіло до 70 % осіб.

Одержаний позитивний досвід якнайширше використовувався і у передепідемічному сезоні грипу восени 2000 р. Голови державних адміністрацій більшості областей України віднайшли кошти на придбання вакцин, перш за все, для соціально незахищених осіб відповідних організованих колективів з метою уникнення спалахів у них. Було щеплено більше 400 тисяч осіб. Винятково висока епідеміологічна ефективність щеплень забезпечена високим ступенем збігу вакцинних та епідемічних штамів.

Екологічна стратегія (санация довкілля) залишається мало вивченою при грипі, але вона є дуже привабливою потенційною можливістю одночасного контролю й інших гострих респіраторних інфекцій.

Епідеміологічна стратегія (контроль епідемічного процесу) є найперспективнішою на III-IV стадіях контролю грипу, на перших же двох стадіях її ефективність ще не вивчена, а потенційно незначна.

III стадія контролю грипу (контроль епідемії) має за мету запобігання епідемії, зниження захворюваності до рівня спалахів і залишається перспективним науковим напрямком, як і IV стадія (елімінація хвороби – припинення передачі інфекції) та V стадія (ліквідація хвороби – анігіляція збудника в природі). Саме на IV і V стадіях ефективність епідеміологічної стратегії зростає до виняткового рівня.

Отже, контроль грипу, завдяки наявності етіологічно актуальних вакцин, вже може забезпечити індивідуальний захист особи і захист громади – колективу від хвороби. Широке застосування щеплень у колективах – шлях до переходу

на II стадію контролю грипу. Контроль епідемії ще потребує ретельних епідеміологічних досліджень.

Література

1. Громашевский Л.В. Общая эпидемиология. – М.: Медицина, 1965. – 290 с.
2. Кильбурн Э.Д. Вирусы гриппа и грипп. – М.: Медицина, 1978. – 585 с.
3. Подчерняева Р.Я., Исаева Е.С. Генетика и эволюция вирусов гриппа. – М.: Медицина, 1981. – 215 с.
4. Христофоров Ю.П., Фучижи И.С., Закусило В.И. Антигенная изменчивость вируса гриппа и структура вирусных популяций // Тез. докл. XI Укр. съезда микробиологов, эпидемиологов и паразитологов. – Киев, 1985. – Часть 1. – С. 98.
5. Шадрин А.С. Состояние и пути усовершенствования вакцинопрофилактики гриппа // Там же. – С. 100-101.
6. Жилова Г.П., Орлова В.А. Использование данных эпидемиологического и этиологического надзора за гриппом в решении задач обновления штаммового состава живой гриппозной вакцины // Сб. науч. тр. ВНИИ гриппа. – Л., 1987. – С. 131-139.
7. Смородинцев А.А. Гипотезы и факты о происхождении пандемических штаммов вируса гриппа А // Вопр. вирусол. – 1975. – № 1. – С. 105-113.
8. Константинов В.К., Арон Р.А., Осипова З.А. и др. Антигенные взаимоотношения вирусов гриппа типа А // Сб. тр. ВНИИ гриппа. – Л., 1978. – С. 26-31.
9. Скрипченко Г.С., Безброж И.М., Власова А.Г. и др. Определение степени антигенной новизны эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа // Вопр. вирусол. – 1983. – № 4. – С. 29-32.
10. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов. – Винница, 1995. – 233 с.
11. Скрипченко Г.С. Концепція боротьби з грипом в Україні // Інфекційні хвороби. – 1995. – № 1. – С. 5-10.
12. Мухопад В.О. Концепція контролю інфекційних хвороб: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Київ, 1994. – 81 с.

Л.В. Назарчук, Л.І. Романенко

**СПЕЦИФІЧНІМУННІПРЕПАРАТИДЛЯЛІКУВАННЯ
ХВОРИХНАЛЕПТОСПІРОЗ**

Інститут гематології та трансфузіології АМН України

За даними ВООЗ, лептоспіроз є гострим інфекційним зоонозним захворюванням з тяжким перебігом і високою летальністю, яке розповсюджено у всіх регіонах світу, за винятком полярних регіонів, займає третє місце після бруцельозу і туберкульозу [1-5].

Захворювання спричиняється лептоспірами і передається аліментарним, контактним й аспіраційним шляхами, характеризується гарячкою, міалгією, ураженням нирок, печінки, центральної нервової системи, у ряді випадків – жовтяницею і геморагічним синдромом. Хворобі притаманний поліморфізм клінічних проявів [6-13]. Епідеміологічна структура лептоспірозу на різних територіях характеризується різноманітністю серологічних варіантів, що залежить від природних і соціальних умов, які впливають на поширення цієї інфекції.

Протягом останніх років проблема лептоспірозу в Україні набуває все більшого значення. За показниками летальності та ступенем тяжкості лептоспіроз займає одне з перших місць в інфекційній патології. Летальність від лептоспірозу за останні роки досягла: 10,7 % – Тернопільська область, 12,8 % – Полтавська область, 14,4 % – Київська область, 16,9 % – Донецька область [7, 14-18].

Джерелом інфекції є хворі і перехворілі дикі, свійські та промислові тварини, які виділяють лептоспіри із сечею і забруднюють довкілля, утворюючи різні осередки інфекції: природні, антропогенні, змішані. В Україні 97,7 % випадків лептоспірозу припадає на водний шлях передачі: ураження здійснюється при вживанні води, купанні у відкритих водоймах, при сільськогосподарських роботах у заболоченій місцевості. Для природних осередків характерна їх етіологічна стійкість і весняно-осіння сезонність захворюваності людей. Від людини до людини хвороба, як правило, не передається.

Традиційна терапія хворих на лептоспіроз, яка включає в себе антибіотики, глюкокортикоїди, дезінтоксикаційні засоби, не завжди є достатньо ефективною. Використання протилептоспірозного гаммаглобуліну, виготовленого з гіперімунної волової сироватки, дещо покращило результати лікування. Зокрема, спостерігались швидка нормалізація температури тіла, зниження інтоксикації організму, рідшими були рецидиви [19-23].

Ще у 1916 р. Wani для лікування іктерогеморагічного лептоспірозу була виготовлена гіперімунна сироватка, яку отримували шляхом гіперщеплення кіз, коней лептоспірами. Використання гіперімунних сироваток знизило летальність хворих на лептоспіроз в Японії з 48 до 12,4 %. У 1931 р. В.І. Терських приготував моновалентну антилептоспірозу сироватку шляхом підшкірного введення коням живих культур лептоспір. При експериментальному випробовуванні сироватки на гвінейських свинках, попередньо інфікованих лептоспірами, було відзначено запобігання захворюванню [24].

Пізніше була виготовлена кінська полівалентна антилептоспірозна сироватка, ефективність якої була перевірена на гвінейських свинках, хом'ячках, а також на людях. Найбільш ефективним було підшкірне введення сироватки на ранніх стадіях хвороби [25].

З гіперімунної полівалентної антилептоспірозна сироватки у 1958-1964 рр. під керівництвом А.А. Варфоломеевої був розроблений і впроваджений у виробництво антилептоспірозна гаммаглобулін. Клінічні дослідження показали терапевтичну ефективність препарату при тяжких формах лептоспірозу [22, 26, 27].

Дослідження впливу ксеногенного γ -глобуліну на синтез специфічних антитіл, проведене протягом десятиріч, показало, що при лікуванні хворих на різних стадіях інфекційного процесу

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

відмічається затримка антитілоутворення, а в ряді випадків – їх повна відсутність протягом хвороби і в період одужання [28, 29].

За даними ряду авторів [20, 30], у 15 % випадків тяжкого перебігу лептоспірозу тотально пригнічується імуногенез. Це обумовлено не застосуванням медикаментозних засобів, а дією інгібуючих факторів саме лептоспір (фібринолізин, продукти метаболізму, гемолізін) на імунну систему хворого лептоспірозом, що супроводжується повною відсутністю антитіл у таких осіб ще на початку лікування.

За кордоном для щеплення використовуються вакцини з убитої суспензії лептоспір [13]. На території СНД з метою специфічної профілактики лептоспірозу в епідемічних осередках застосовують полівалентну неактивовану вакцину. Імунологічна активність такої вакцини становить 17,8 % [31-33]. Аналіз гуморальної відповіді у щеплених свідчить про низьку імунологічну ефективність такої вакцини в цілому. Лептоспірозна вакцина не створює стійкий імунітет у щеплених, що пов'язано з низькою концентрацією антитіл у сироватці крові та швидкою елімінацією [34, 35].

У комплексному лікуванні хворих на лептоспіроз широко застосовують ксеногенний гаммаглобулін. На жаль, він викликає алергічні реакції зі смертельним наслідком або недостатньо напружений імунітет [13, 19, 29, 30].

У доступній літературі ми не виявили робіт з напрацювання комерційних алогенних антилептоспірозних препаратів крові. Це, очевидно, пояснюється тим, що відсутні активні антигенні лептоспірозні препарати, за допомогою яких можна було б проводити активне щеплення донорів-добровольців з наступним одержанням з їх крові специфічних імунних препаратів (плазми, імуноглобуліну).

Дані літератури стверджують, що в сироватці крові навмисно не щепленого донороздатного населення містяться природні антитіла до стафілокока, синьогнійної палички, протею, лептоспір та ін. [36-38].

В осіб, які постійно перебувають в осередках лептоспірозу або професійно пов'язані з джерелом інфекції, виявляються антитіла до лептоспір. Наявність нормальних антилептоспірозних антитіл у сироватці крові людей обумовлює імунітет.

Високий рівень антилептоспірозних антитіл, що виявляється у крові донороздатного насе-

лення, свідчить про доцільність залучення вказаних осіб до донорства з метою одержання специфічної плазми [38, 39]. Скринінг-тестування плазми донорів проводили за допомогою полівалентного еритроцитарного лептоспірозного діагностичного [40]. Л.В. Назарчук із співавторами вперше одержали алогенний препарат антилептоспірозної плазми з природними антилептоспірозними антитілами в титрах від 1:160 до 1:320, що відносяться до імуноглобуліну класу G, в рідкій, замороженій і ліофілізованій лікарських формах. На розроблений спосіб отримано Патент України № 14123 з пріоритетом від 27 липня 1990 р. Експериментальне дослідження *in vivo* на гвінейських свинках свідчить про те, що антилептоспірозна плазма має високу протективну активність [40].

На препарат «Плазма антилептоспірозна донорська» оформлена нормативна технічна документація і представлена у Комітет з питань імунобіологічних препаратів МОЗ України.

Перспективними є дослідження, спрямовані на скринінг-тестування крові донорів з високими титрами антилептоспірозних антитіл для одержання специфічного імуноглобуліну.

Групою авторів проводиться вивчення ефективності алогенних препаратів крові: плазми та імуноглобуліну з високим вмістом антилептоспірозних антитіл при лікуванні хворих на лептоспіроз. Встановлено, що їх застосування сприяє покращанню клінічного перебігу хвороби і скороченню термінів видужання хворих, перешкоджає прогресуванню гострої ниркової недостатності, особливо при введенні препаратів у перші 6 днів хвороби [41].

Все вище зазначене свідчить про пріоритет проблеми, залучення до її вирішення науковців, практичних працівників при відповідній фінансовій підтримці, що дозволить розраховувати на розробку та напрацювання алогенних антилептоспірозних препаратів крові (плазми та імуноглобуліну) для лікування хворих на лептоспіроз.

Література

1. Бернасовська Е.П., Кондратенко В.М., Мельницька О.В. Екологія лептоспір серогрупи іктерогеморагія в Українській РСР // XII Укр. респ. з'їзд мікробіологів, епідеміологів і паразитологів: Тези доп. – Харків, 1991. – Ч. 1. – С. 102.
2. Лептоспірози / Бернасовская Е.П., Угрюмов Б.Л., Вовк А.Д., Могирева Л.А. – Киев: Здоров'я, 1989. – 152 с.

3. Руководство по борьбе с лептоспирозами // Бюллетень ВОЗ. – 1988. – Т. 66, № 1. – С. 97-98.
4. Лютов В.В., Алексеев В.Г., Козловский И.А. и др. Лептоспироз: особенности диагностики и лечения // Воен.-мед. журн. – 1994. – № 6. – С. 41-43.
5. Appassakij H., Silpapojakul K., Wansit R. et al. Evaluation of the immunofluorescent antibody test for the diagnosis of human leptospirosis // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1995. – V. 52, N 4. – P. 340-343.
6. Березовская З.Б., Мищук И.И., Оссовская А.Б. и др. Некоторые особенности течения и лечения тяжелых форм лептоспироза // Врачеб. дело. – 1994. – № 2. – С. 84-85.
7. Бернасовська Є.П., Мельницька О.В. Дослідження лептоспірозу в Київському НДІ епідеміології та інфекційних хвороб // Пам'яті Л.В. Громашевського (До 100-річчя від дня народження). – Київ, 1997. – С. 82-88.
8. Лисенко Ю.Г., Бовшик М.А., Чаплигіна Г.Г. та ін. Про випадок групового захворювання працівників ланки по вирощуванню цукрових буряків на лептоспіроз грипотифоза // XII Укр. респ. з'їзд мікробіологів, епідеміологів і паразитологів: Тези доп. – Харків, 1991. – Ч. 1. – С. 57.
9. Макеев С.М., Марамович А.С., Ярошенко В.А. Иммунологический мониторинг лептоспирозов в Приморском крае // Журн. микробиол. – 1990. – № 9. – С. 31-36.
10. Arimitsu Y., Matuhasi T., Kobayashi S. et al. Serodiagnosis of leptospirosis in China by the one-point MCA method // Epidem. Infect. – 1987. – V. 99, N 2. – P. 393-398.
11. Crevel R. van, Speelman P., Gravekamp C., Terpstra W.J. Leptospirosis in Travelers // Clin. Infect. Dis. – 1994. – V. 19, N 1. – P. 132-134.
12. Farr R.W. Leptospirosis // Ibid. – 1995. – V. 21, N 1. – P. 1-6.
13. Pappas M.G., Ballow W.R., Gray M.R. et al. Rapid serodiagnosis of leptospirosis using the Ig M-specific dot-ELISA: comparison with the microscopic agglutination test // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1985. – V. 34, N 2. – P. 346-354.
14. Бернасовська Є.П., Кондратенко В.М., Мельницька О.В. Проблема лептоспірозу в Україні // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 2. – С. 37-39.
15. Васильєва Н.А. Клініка та лабораторна діагностика лептоспірозу // Там само. – 1997. – № 2. – С. 42-47.
16. Васильєва Н.А., Буртняк Т.В., Блажкевич Б.В., Грузіна Л.О. Захворюваність людей на лептоспіроз та інфікованість патогенними лептоспірами гризунів у Тернопільській області // Там само. – 1995. – № 2. – С. 22-25.
17. Зінчук О.М. Сезонні особливості перебігу лептоспірозу // Там само. – 1997. – № 1. – С. 46-47.
18. Литвиненко М.А., Шаповал В.Ф., Шульга В.В. та ін. Медико-географічне дослідження розповсюдження лептоспірозу в Полтавській області // XII Укр. респ. з'їзд мікробіологів, епідеміологів і паразитологів: Тези доп. – Харків, 1991. – Ч. 1. – С. 23.
19. Барышев П.М. Анализ антигенно-иммунологической активности гретой лептоспирозной вакцины у привитых в эксперименте // Журн. микробиол. – 1980. – № 3. – С. 52-57.
20. Барышев П.М. Совершенствование и стандартизация профилактических и лечебных иммунобиологических препаратов при лептоспирозе – актуальная проблема науки и практики здравоохранения // VIII Всесоюз. конф. по лептоспирозам: Тез. докл. – Тбилиси, 1983. – С. 265-267.
21. Лесников А.Л., Токаревич К.Н. Лептоспироз. – Л.: Медицина, 1982. – 152 с.
22. Тыналиева Т.А. Об эффективности лечения больных лептоспирозом специфическим гаммаглобулином // Материалы краевой эпидемиологии. – Фрунзе, 1972. – Т. 11, Ч. 1. – С. 122-123.
23. Segui J.D.R., Acosta C.L., Pena P.P., Perez L.R.R. Estudio serologico de pacientes con leptospirosis mediante el antigeno TR // Rev. Cubana Med. Trop. – 1990. – V. 42, N 2. – P. 208-218.
24. Терских В.И. Серотерапия эпидемического лептоспироза районов Московской области // Микробиология. – 1935. – Т. 15, № 4. – С. 589-594.
25. Терских В.И., Коковин И.Л. Лептоспирозные заболевания людей. – М.: Медицина, 1964. – 265 с.
26. Варфоломеева А.А., Петрова К.С., Минович Д.А. Эффективность лептоспирозного гаммаглобулина в эксперименте // Журн. гигиены, эпидемиол., микробиол. и иммунол. (Чехословакия, Прага). – 1960. – № 4. – С. 429-435.
27. Варфоломеева А.А., Петрова К.С., Станиславский Е.С. Терапевтическая эффективность лептоспирозного гаммаглобулина при водной лихорадке // Лептоспирозы. – М., 1962. – С. 141-149.
28. Примаченко Н.Б., Гольденштейн З.А., Беяк Г.М. Влияние специфического гамма-глобулина на антителогенез при лептоспирозе // Функция иммунной системы в инфекционном и неинфекционном процессе. – Краснодар, 1987. – С. 59-61.
29. Пупкевич-Диамант Я.С. Некоторые спорные и нерешенные вопросы эпидемиологии и номенклатуры лептоспироза // Журн. микробиол. – 1990. – № 2. – С. 96-105.
30. Routy J.P., Blanc A.P., Costello R. et al. Interet des gammaglobulines intraveineuses a forte dose au cours d'une thrombopenie dans un cas de leptospirose // Presse Med. – 1988. – V. 17, N 1. – P. 37.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

31. Романцова Т.В. О лептоспирозной вакцине для людей // VIII Всесоюзн. конф. по лептоспирозам: Тез. докл. – Тбилиси, 1983. – С. 291.

32. Садыков Н.И., Котылев О.А., Ежкова М.С. и др. Иммуноморфологические изменения при применении депонированной поливалентной вакцины ВГНКИ против лептоспироза животных // Там же. – Тбилиси, 1983. – С. 292-293.

33. Яговкин Э.Я., Костина Н.И., Вачаев Б.Ф. и др. Совершенствование иммунобиологических противолептоспирозных препаратов // Журн. микробиол. – 1990. – № 2. – С. 47-50.

34. Борознов Н.И. К вопросу о совершенствовании лептоспирозной вакцины // VIII Всесоюзн. конф. по лептоспирозам: Тез. докл. – Тбилиси, 1983. – С. 273-274.

35. Покровский В.И., Барышев П.М. Актуальные проблемы клиники и лечения лептоспирозной инфекции человека // Там же. – Тбилиси, 1983. – С. 14-18.

36. Назарчук Л.В. Естественный противостафилококковый иммунитет донороспособного населения // Фи-

зиол. журнал. – 1990. – Т. 36, № 1. – С. 82-84.

37. Назарчук Л.В. Природный антисиньогнійний і антипротейний імунітет донороздатного населення // Фізіол. журнал. – 1992. – Т. 38, № 1. – С. 117-120.

38. Назарчук Л.В., Романенко Л.І. Природний антилептоспірозний імунітет донороздатних людей // Там само. – 1998. – Т. 1-2. – С. 19-23.

39. Назарчук Л.В., Романенко Л.І. Перспективи розробки алогенних антилептоспірозних препаратів крові // VI конгрес світової Федерації українських лікарських товариств (9-14 вересня 1996 р.): Тези доп. – Одеса, 1996. – С. 233.

40. Мельницкая Е.В. Принципы иммунодиагностики лептоспироза и разработка иммунодиагностических препаратов: Дисс. ... доктора мед. наук. – Киев, 1995. – 258 с.

41. Андрейчин М.А., Юнка Н.Р., Васильева Н.А., Лучанко П.І. Застосування алогенного імуноглобуліну в комплексному лікуванні хворих на лептоспіроз // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 2. – С. 10-13.

© Васильєва Н.А., Мисула І.Р., 2001
УДК 616.61-092-02:616.986.7

Н.А. Васильєва, І.Р. Мисула

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ЛЕПТОСПІРОЗІ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Ураження нирок є найхарактернішою складовою клініки лептоспірозу, а ниркова недостатність, що виникає у тяжких випадках, – одною з головних причин смерті хворих. Це легко пояснити, оскільки єдиний природний шлях виділення лептоспір з організму хазяїна – через нирки, із сечею.

Персистенція лептоспір в організмі хазяїна, ймовірно, забезпечується механізмом «секвестрації». Лептоспіри персистують у «забар'єрних» органах з локальним імунодефіцитом, що забезпечує відносну захищеність збудника від гуморального і клітинного факторів захисту хазяїна. Канальці нирок, тканини центральної нервової системи, очей – сприятливе для лептоспір місце існування з точки зору відповідності їх біологічним потребам [1].

Механізм пошкоджувальної дії збудника на нирки – пряма цитотоксична дія його на гломе-

рулярну базальну мембрану; вплив мікробних антигенів на гуморальну та клітинну ланки імунітету; імунні ушкодження гломерул внаслідок реакції антиген-антитіло; імунокомплексне ураження з осіданням ЦІК у мезангіумі, ендотеліальних та епітеліальних клітинах гломерул. Крім того, відбувається ураження інфекційним чинником інтерстицію та канальців з розвитком гломеруло- або інтерстиціального нефриту з тубулоінтерстиціальним компонентом [2].

Патогенез ураження нирок при лептоспірозі вивчено на моделях людини та експериментальних тварин.

Експериментально [3, 4] встановлено 3 варіанти розвитку інфекційного процесу, які зумовлені різною взаємодією лептоспір з клітинами печінки і нирок: печінково-нирковий (жовтяничний), власне нирковий (безжовтяничний, що су-

проводжується формуванням носійства) і проміжний. При першому з них лептоспіри спочатку уражають печінку, часто із загибеллю тварин при зростаючих порушеннях мікроциркуляції з крововиливами та жовтяницею. З печінки лептоспіри попадають у кров'яне русло, далі накопичуються в інтерстиції нирок, фільтруються в проксимальні звивисті каналці. Порушується мікроциркуляція, виникає лімфогістіоцитарна інфільтрація, починається вибіркова дистрофія нефротелію каналців (комбінація паренхіматозного гепатиту з нефрозонефритом, що характерно для летального лептоспірозу у людей).

При другому варіанті адгезія і колонізація лептоспір у печінці відсутні. Збудник відразу накопичується в інтерстиції нирок, проникає в каналці, виявляє вибіркочу адгезію до плазмолемі нефротелію, колонізує його поверхню. Пошкодження ниркової тканини токсичними продуктами лептоспір виявляється з 4-ї доби експерименту. У капілярах спочатку виникають вибухання ендотеліоцитів, що нагадують пухирі, потім спостерігається розходження і злушення клітин, підвищення проникності базальної мембрани; за 10-14 діб розвиваються ниркова недостатність і шок. Некробіоз нефротелію починається одночасно з фільтрацією лептоспір у каналці і прогресує з адгезією і колонізацією нефротелію.

I, нарешті, при проміжному варіанті інфекційний процес походить з початкової адгезії і колонізації лептоспір у печінці, які швидко пригнічуються вже за тиждень антитілами, після чого процес відбувається тільки в нирках.

У хом'яків, яким внутрішньоочеревинно були введені лептоспіри (серовар *bataviae*), збудники виявлені в клубочках й інтерстиції нирок вже через 3 год після введення, в проксимальних каналцях – на 9-ій годині експерименту. Відповідно, патологічні зміни відзначались спочатку в гломерулах та інтерстиції, з подальшим втягуванням каналців у більш пізній стадії [5].

Тубулярні зміни виявлені вже через 6 год після введення лептоспір у вигляді фокальної дегенерації проксимальних і дистальних звивистих каналців. Ці зміни особливо тяжкі на другому-третьому тижнях експерименту.

У хворих на лептоспіроз людей морфологічні зміни вивчені за даними біопсії нирок, яка проводилась через 2-3 тижні після госпіталізації. Гломерули не були змінені або в них виявлялась мезангіальна проліферація. Тубулоінтер-

стиціальні зміни характеризувались дегенерацією каналців та інтерстиціальним набряком з клітинною інфільтрацією. Інфільтрат складався з мононуклеарних клітин і незначної кількості еозинофілів. У деяких пацієнтів у клубочках знайдено слабке відкладення комплекменту (C3). Лептоспірозний антиген, як і в експерименті на тваринах, виявлено в інтерстиції і тубулярних клітинах. Відкладання імуноглобулінів (Ig) не відзначено ані в гломерулах, ані в каналцях і артеріальній стінці [5]. Проте інші автори [6] описують лептоспірозний гострий інтерстиціальний нефрит з мезангіальними та інтрамембранозними депозитами IgG та C3 компоненту комплекменту.

Для пояснення патогенезу ниркових уражень при тропічних хворобах, у тому числі лептоспірози, надають значення трьом механізмам: імунологічним реакціям, неспецифічному ефекту інфекції та прямій нефротоксичності.

При лептоспірози собак у ниркових пошкодженнях виявлені Ig [7]; хвороба часто має хронічний перебіг і може вести до хронічної ниркової недостатності [8], проте і в наведеному експерименті, й у хворих перебіг хвороби гострий. До того ж, не знайдено відкладення імунних комплексів у нирках – тільки C3 в артеріальній стінці і зрідка в гломерулах, але без Ig. Це припускає різницю в імунологічній відповіді і клінічному перебігу хвороби у різних біологічних хазяїв. Дегенерація каналців при лептоспірози могла би бути причиною звільнення епітеліального антигену хазяїна з розвитком в подальшому аутоімунного гломерулонефриту, але він не виявлений у людини. Не знайдені й антиниркові антитіла. Але деякі автори [9] виявили у хворих на лептоспіроз високий ступінь сенсibiliзації імунітетів до ниркового антигену і ліпопротеїду печінки людини, що свідчить про роль аутоімунних реакцій у патогенезі хвороби.

Одна з неспецифічних реакцій на різні інфекції – розвиток гіповолемії за рахунок підвищення втрат рідини, викликаних гарячкою, та підвищення судинної проникності під дією медіаторів кініну, гістаміну, серотоніну та простагландинів. Відомий уражаючий ефект цитокінів на ендотелій судин. Виявлена гіперфібриногенемія також може сприяти тяжкому пошкодженню тканин і судинного ендотелію, спричиненому лептоспірами. Можлива активація системи комплекменту внутрішньосудинною коагуляцією, а також лептоспірозним антигеном по альтер-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

нативному шляху. Теоретично можливо, що комбінація гіповолемії, підвищеної в'язкості крові, викиду катехоламіну та внутрішньосудинної коагуляції (неспецифічні ефекти інфекції) може вести до ішемії нирок і розвитку гострої ниркової недостатності [10]. В окремих випадках ниркова недостатність може бути преренальною [11].

Оскільки клінічні прояви лептоспірозу схожі з тими, що спричинені ендотоксемією, слід приймати до уваги роль визволення ендотоксину при лізисі лептоспір як можливий фактор у патогенезі пошкодження нирок. Проте спроби виявити лептоспірозний токсин були невдалими, а внутрішньовенні та внутрішньоочеревинні ін'єкції 1-5 мл суспензії вбитих лептоспір ($2,5 \times 10^7$ /мл) гвінейським свинкам також не приводили до ураження нирок. Патологічні зміни спричинювали лише життєздатні організми [5].

Наявність лептоспір у клубочках разом зі змінами гломерул, які настають швидко, протягом 3 год після введення мікробів, вказує на те, що пошкодження нирок спричинено міграцією збудника. Послідовність структурних змін співпадає з направленням міграції лептоспір, тобто останні дістаються до нирок гематогенним шляхом. Проте незрозуміло, чи обумовлені ці пошкодження прямою бактерійною пенетрацією за рахунок гвинтоподібного руху, чи факторами, які властиві бактерійній вірулентності, – бактерійними ензимами, метаболітами, екзотоксинами. Проникнення лептоспір є передумовою нефротоксичності і розвитку ураження ендотелію судин, що підтверджується методом імунофлюоресценції – визначенням депозитів C3 у гломерулах і артеріолах. Тубулярний некроз може бути спричинений або бактерійною інвазією, або бактерійними продуктами.

Патогенність лептоспір в експерименті на гвінейських свинках і золотистих хом'яках проявляється в накопиченні їх в інтерстиції нирок і колонізації ними поверхні нефротелію проксимальних звивистих канальців, токсичному порушенні мікроциркуляції, некробіозі нефротеліоцитів. Поява в крові специфічних антитіл сприяє очищенню інтерстицію нирок від лептоспір, але не пригнічує їх колонізації. Накопичення лептоспір в інтерстиції нирок і наступне розмноження їх на нефротелії звивистих канальців відповідають за розвиток інтерстиціального нефриту та некротичного нефрозу. Збереження уражень печінки і нирок, незважаючи на очищення їх від збудника під впливом продукції

антитіл, що спостерігається в деяких випадках, дозволяє припускати токсичну дію імунних комплексів [3].

В експерименті в перші 3 дні ураження нирок було помірним, на 4-й день після зараження зміни в нирках проявлялись вже набряком і фокальним інтерстиціальним нефритом, на 6-й день виявлено прогресуюче пошкодження канальців, яке характеризувалось набуханням чи ацидофілією цитоплазми епітеліальних клітин зі зменшенням зв'язку між клітинами і злущуванням їх у просвіт канальців. Спостерігались руйнування суміжної облямівки і зміни мітохондрій. Відзначено пошкодження епітеліальних клітин в інтерстиціальних судинах. Лише в одному випадку, в ті ж строки, в гломерулах виявлена мезангіальна проліферація і розмежування набухлих ендотеліальних клітин з ішемією клубочків [12].

Лептоспірозний антиген (LAg) визначався паралельно з ураженням нирок: невеликі депозити його виявлені на 4-й день або в просвіті судин, або вільно в інтерстиції. На 5-й день він визначався навколо канальців чи в їх стінках. На 6-й день інфекції LAg виявляли з внутрішнього боку просвіту канальців. Ця послідовність відтворення шляху лептоспір в нирках і збільшена кількість LAg у випадках значного пошкодження тканин підтверджують пряму дію мікроорганізмів і/або їх продуктів у патогенезі ушкодження.

За даними португальських авторів [13], під час біопсії нирок у 3 хворих виявлені пігментні депозити у відповідних дистальних канальцях, легка запальна інтерстиціальна інфільтрація і судинні розширення в окремих клубочках. Лептоспіри у біопсійному матеріалі не знайдені. Для коректної діагностичної розшифровки необхідне відповідне лабораторне дослідження. Проте інші автори [14] знайшли лептоспірозний антиген у 3 із 4 хворих у тканині нирок у вигляді інтактних лептоспір, а також їх ниткоподібні і гранулярні форми.

Електронно-мікроскопічне дослідження нирок виявило значний інтерстиціальний і клітинний набряк без тубулярного некрозу і без обструкції канальців [5, 15]. Пошкодження гломерул характеризувалось локальним потовщенням базальної мембрани і злиттям нижніх країв гломерулярних епітеліальних клітин, ураження канальців – повною або частковою втратою щіткової облямівки, роз'єднанням границь клітин, виснаженням мітохондрій [16].

На основі секційних даних [17, 18] зроблено висновок, що під впливом лептоспір частіше розвивається паренхіматозна дистрофія звивистих каналців нирок і значно рідше – нефро-некроз.

На думку ряду авторів [19-21], основу патогенезу лептоспірозу складає значне пошкодження мікросудин, у тому числі й нирок. При цьому в нирках визначається некронефроз із загибеллю більшої частини епітелію проксимальних і дистальних каналців. Є певний зв'язок між порушенням функції нирок і розвитком ДВЗ-синдрому [20], гострою нирковою недостатністю і тромбоцитопенією [22], гострою нирковою недостатністю і рівнем міоглобіну крові [23]. Кореляції між гострою нирковою недостатністю і рівнем білірубину не виявлено.

На формування гепаторенальних порушень при лептоспірозі суттєво впливають імунні механізми (імунні комплекси). В той же час процес їх утворення реалізується в пізню стадію хвороби і може зумовлювати не стільки гостре порушення функції нирок, скільки впливати на збереження ураження нирок у реконвалесцентів [23].

Ураження нирок при лептоспірозі проявляється особливою формою гострої ниркової недостатності з високою частотою поліуричних форм і наявністю гіпокаліємії [24, 25]. Методом кліренсу встановлено більш високу фракційну ниркову екскрецію калію при експериментальному лептоспірозі гвінейських свинків, ніж у здорових тварин (майже вдвічі). Після блокування дистальної реабсорбції натрію фуросемідом у піддослідних тварин фракційна екскреція як калію, так і натрію була підвищена порівняно зі здоровими. Вазопресин-стимуляція транспорту води блокована. Цей процес потенціює високий рівень альдостерону, кортизолу [25]. Ці дані показують, що гостра ниркова недостатність при лептоспірозі характеризується провідними тубулярними змінами секреції калію, що, імовірно, зумовлено зниженням проксимальної реабсорбції натрію. Крім того, нездатність до концентрації сечі обумовлена низькою осмотичною проникністю води внаслідок резистентності внутрішньої медулярної загальної протоки до вазопресину [24].

Спостереження за хворими на лептоспіроз людьми як з олігурією, так і без неї [5, 18, 26] виявили у 45 % осіб гіпокаліємію і у жодного – гіперкаліємію.

Більш тяжкий перебіг і летальність в осіб з олігурією зв'язані не тільки з азотемією, але й з

порушенням водного балансу, гіперволемією. Останню [26] розглядають як вирішальний фактор легеневих кровотеч – у 7 із 8 померлих.

Летальність в олігуричних хворих з гострою нирковою недостатністю вища, ніж при збереженому діурезі [26-28]); гостра ниркова недостатність посилюється тяжким рабдоміолізом [29-31].

Клінічно ураження нирок при лептоспірозі проявляється помірними болями в попереку, відмічається симптом Пастернацького. У тяжких випадках, при розвитку гострої ниркової недостатності, зменшується добова кількість сечі аж до анурії [32, 33]. За результатами лабораторних досліджень виявляють зниження питомої ваги сечі протягом 3-4 тижнів і більше, наявність білка у сечі, лейкоцитів, еритроцитів, циліндрів – гіалінових, зернистих, навіть воскоподібних, клітин ниркового епітелію; підвищення рівня сечовини та креатиніну крові [10, 34] (креатинінемія є одним з 4-х критеріїв прогнозу лептоспірозу [35]). Відзначено низький рівень ниркового кліренсу: уповільнюється клубочкова фільтрація до 30-40 мл/хв за ендogenous креатиніном (при нормі 120-130 мл/хв). Це призводить до уремії, яка може мати летальний кінець. Якщо при тяжкій нирковій патології захворювання закінчується благополучно, то на другому тижні хвороби олігурія змінюється на поліурію: добовий діурез становить 2-3 л і більше сечі низької питомої ваги. Особливістю лептоспірозних нефропатій є відсутність набряків і гіпертонії.

За даними термографічного обстеження, патологічний процес у нирках не виявляється («німа» зона над проекцією нирок), незважаючи на те, що клінічно він є у всіх хворих. Це можна пояснити тим, що при лептоспірозі в нирках переважають не запальні, а альтеративні процеси – дистрофія і некроз каналців [36, 37]. При ультразвуковому дослідженні виявляються зміни з боку нирок – набряк паренхіми, потовщення та інфільтрація коркової речовини, набряк пірамід, зрідка – збільшення розмірів нирок [38] та асиметрія їх ураження. Доплерографічне обстеження свідчить про зменшення кровопостачання нирок і підвищення судинного периферичного опору, що зумовлює дистрофічні зміни і розвиток гострої ниркової недостатності [39].

Встановлено вплив деяких терапевтичних чинників на функціональний стан нирок при лептоспірозі. Показано протективну дію донорського протилептоспірозного імуноглобуліну, який покращує функцію нирок, перешкоджаючи роз-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

витку і прогресуванню гострої ниркової недостатності, імовірно, за рахунок зменшення місцевого токсичного впливу лептоспір на паренхіму органу [40]. При застосуванні ентеросорбентів, які з успіхом використовуються при лептоспірозі з метою дезінтоксикації і зменшення печінкової недостатності, відзначається сповільнення зворотного розвитку патологічного процесу в нирках, а в багатьох випадках навіть продовжується погіршення ниркових показників порівняно з традиційним лікуванням [41].

Література

1. Ананьина Ю.В., Самсонова А.П. Возможные механизмы гостальной персистенции *Leptospira interrogans* // Журн. микробиол. – 1997. – № 6. – С. 22-25.
2. Пиріг Л.А., Дудар І.О., Величко М.Б., Ротова С.О. Бактерійна інфекція та гломерулярні захворювання нирок // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 2. – С. 55-59.
3. Семенович В.Н., Полоцкий Ю.Е., Дайтер А.Б. Взаимодействие лептоспир с организмом хозяина при инфекционном процессе у морских свинок // Журн. микробиол. – 1987. – № 12. – С. 81-87.
4. Семенович В.Н., Полоцкий Ю.Е., Дайтер А.Б., Клейнерман А.С. Особенности взаимодействия лептоспир с организмом хозяина при инфекционном процессе у золотистых хомяков // Там же. – 1988. – № 3. – С. 76-82.
5. Sitprija V., Pipatanagul V., Mertowidjojo K. et al. Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: Clinical and experimental studies // *Kidney Int.* – 1980. – V. 17, N 6. – P. 827-836.
6. Lai K.N., Arrons I., Woodroffe A.J. et al. Renal lesion in leptospirosis // *Austr. N.-Z. J. Med.* – 1982. – V. 12. – P. 276-279.
7. Morrison W.I., Wright N.G. Canine leptospirosis: An immunopathological study of interstitial nephritis due to *Leptospira canicola* // *J. Pathol.* – 1976. – V. 120. – P. 83-89.
8. Taylor P.L., Hanson L.E., Simon J. Serologic, pathologic and immunologic features of experimentally induced leptospiral nephritis in dogs // *Am. J. Vet. Res.* – 1970. – V. 31. – P. 1033-1049.
9. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бакланова А.В. Клиническая оценка аутоиммунных и иммунокомплексных реакций у больных лептоспирозом // *Клин. медицина.* – 1996. – Т. 74, № 1. – С. 68-68.
10. Farr R.W. Leptospirosis // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – V. 21, N 1. – P. 1-6.
11. Sitprija V. Renal involvement in human leptospirosis // *BMJ.* – 1968. – V. 2, N 5606. – P. 656-658.
12. Alves V.A.F., Gayotto L.C., Yasuda P.H. et al. Leptospiral antigens (*L. interrogans* serogroup icterohaemorrhagiae) in the kidney of experimentally infected guinea pigs and their relation to the pathogenesis of the renal injury // *Exp. Pathol.* – 1991. – V. 42, N 2. – P. 81-93.
13. Lecour H., Miranda M., Magro C. et al. Human leptospirosis – a review of 50 cases // *Infection.* – 1989. – V. 17, N 1. – P. 8-12.
14. Zaki S.R., Shien W.-J., Amador J. et al. Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage, Nicaragua, 1995 // *Lancet.* – 1996. – V. 347, N 9000. – P. 535-536.
15. Arriaga A.J.D., Rocha A.S., Yasuda P.H., de Brito T. Morpho-functional patterns of kidney injury in the experimental leptospirosis of the guinea pig (*L. icterohaemorrhagiae*) // *J. Pathol.* – 1981. – V. 138. – P. 145-161.
16. Brito T. de, Freymüller E., Penna D.O. et al. Electron microscopy of the biopsied kidney in human leptospirosis // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1965. – V. 14, N 3. – P. 397-403.
17. Антонов В.С., Стоянова Н.А., Семенович В.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика лептоспироза // *Терапевт. архив.* – 1993. – Т. 65, № 4. – С. 79-82.
18. Березовская З.Б., Мищук И.И., Оссовская А.Б. и др. Некоторые особенности течения и лечения тяжелых форм лептоспироза // *Лікарська справа. – Врачеб. дело.* – 1994. – № 2. – С. 84-85.
19. Барштейн Ю.А. Порухення системи мікроциркуляції як патогенетичний фактор поліорганної патології при іктерогеморагічному лептоспірозі // *Важливі зоонози: Мат. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (13-14.05.99 р., Луцьк).* – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – С. 7-9.
20. Барштейн Ю.А., Персидский Ю.В., Виноградова Г.Н. Патогенетические особенности иктерогеморагического лептоспироза // *Доклады АН УССР, сер. Математика, естествознание, технические науки.* – 1991. – № 7. – С. 161-165.
21. Примаченко Н.Б., Комнова З.Д., Беляк Г.М. Характеристика диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при лептоспирозе // *Сов. медицина.* – 1986. – N 8. – С. 23-26.
22. Edwards Ch.N., Nicholson G.D., Hassell T.A. et al. Thrombocytopenia in leptospirosis: the absence of evidence for disseminated intravascular coagulation // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1986. – V. 35, N 2. – P. 352-354.
23. Мельник Г.В., Авдеева М.Г., Пискунов О.В. Значение миоглобина в патогенезе лептоспироза // *Терапевт. архив.* – 1997. – № 4. – С. 69-72.
24. Magaldi A.J., Yasuda P.N., Kudo L.H. et al. Renal involvement in leptospirosis: A pathophysiologic study // *Nephron.* – 1992. – V. 62, N 3. – P. 332-339.

25. Abdulkader R.C.R.M., Seguro A.C., Molheiro P.S. et al. Peculiar electrolytic and hormonal abnormalities in acute renal failure due to leptospirosis // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1996. – V. 54, N 1. – P. 1-6.
26. Seguro A.C., Lomar A.V., Rocha A.S. Acute renal failure of leptospirosis: Nonoliguric and hypokalemic forms // *Nephron.* – 1990. – V. 55, N 2. – P. 146-151.
27. Daher E., Trevisan Zanetta D.M., Cavalcante M.B., Abdulkader R.C.R.M. Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1999. – V. 61, N 4. – P. 630-634.
28. Dupont H., Dupont-Perdrizet D., Perie J.L. et al. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – V. 25, N 3. – P. 720-724.
29. Solbrig M.V., Sher J.H., Kula R.W. Rhabdomyolysis in leptospirosis (Weil's disease) // *J. Infect. Dis.* – 1987. – V. 156, N 4. – P. 692-693.
30. Strobel M., De-La-Vareille B., Coquard J.L. et al. La leptospirose: une cause rare de rhabdomyolyse // *Med. Mal. Infect.* – 1992. – V. 22. – P. 874-875.
31. Hory B., Saint-Hillier Y., Leroy J., Estavoyer J.M. Rhabdomyolyse massive au cours des leptospiroses: 6 observations // *Rev. Med. Interne.* – 1993. – V. 14. – P. 427-427.
32. Дранкин Д.И., Годлевская М.В. Лептоспироз. – Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1988. – 272 с.
33. Bozic M., Dokic L.J., Svrtlih N. Icterohaemorrhagic form of leptospirosis complicated by renal insufficiency (Weil's disease) // 7-th European Congress for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Vienna/Austria, March 26-30): Abstracts. 1995. – P. 287-287.
34. Калинос В.Л., Негреску В.Я., Пунга В.К. Поражение почек при лептоспирозе // *Здравоохранение. Кишинев.* – 1983. – № 2. – С. 11-14.
35. Routy J.P., Blanc A.P., Costello R. et al. Interet des gammaglobulines intraveineuses a forte dose au cours d'une thrombopenie dans un cas de leptospirose // *Presse Med.* – 1988. – V. 17, N 1. – P. 37.
36. Андрейчин М.А., Васильева Н.А., Качор В.О. Термографічна характеристика лептоспірозу // *Інфекційні хвороби.* – 1999. – № 3. – С. 39-42.
37. Чалисов И.А., Хазанов А.Т. Руководство по патологоанатомической диагностике важнейших инфекционных заболеваний человека. – Л.: Медицина, 1980. – 165 с.
38. Васильева Н.А., Кравець А.М. Ультразвукова діагностика лептоспірозу // *Актуальні питання клінічної інфектології: Мат. V з'їзду інфекціоністів України (7-9.10.98 р.).* – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – С. 101-103.
39. Андрейчин М.А., Васильева Н.А., Борак В.Т., Борак В.П. Оцінка кровообігу в нирках у хворих на лептоспіроз // *Інфекційні хвороби.* – 2000. – № 1. – С. 21-24.
40. Андрейчин М.А., Юнка Н.Р., Васильева Н.А., Лучанко П.І. Застосування алогенного імуноглобуліну в комплексному лікуванні хворих на лептоспіроз // *Там само.* – 1997. – № 2. – С. 10-13.
41. Васильева Н.А. Застосування ентеросорбентів у комплексній терапії хворих на лептоспіроз // *Там само.* – 2000. – № 3. – С. 11-13.

© Протасевич Г.С., Андрейчин Ю.М., 2001
УДК 616.216-02-092

Г.С. Протасевич, Ю.М. Андрейчин ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ СИНУЇТІВ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Синуїти є одним з найрозповсюдженіших захворювань ЛОР-органів [1, 2], їх частота становить 5-10 % від загальної кількості населення [3]. В етіології синуїтів основне значення має інфікування приносних пазух різною мікробною флорою [4, 5]. При гострих синуїтах, як правило, виділяють монофлору, при хронічних – переважно поліфлору [6]. Більш ніж у 80 % хворих на синуїти виявили монокультуру, в 25 % – асоціацію мікроорганізмів [7]. Аналіз мікробної фло-

ри вмісту верхньощелепних пазух при хронічному гнійному верхньощелепному синуїті свідчить про колонізацію їх слизової оболонки переважно асоціаціями кількох видів мікроорганізмів [8]. У разі загострення хронічного верхньощелепного синуїту в 30 % хворих слизова оболонка пазух була колонізована представниками алохтонної мікробної флори: *Escherichia coli* – 3,6 %, *Pseudomonas aeruginosa* – 1,7 %, *Proteus vulgaris* – 1,7 %, *Klebsiella pneumoniae* –

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

3, 6 %, *Enterobacter cloacae* – 1,6 % та грибами *Actinomyces* – 10,7 %, *Candida albicans* – 7,1 % [8]. Автори вважають, що порушення мікробного біоценозу слизової оболонки верхніх дихальних шляхів було наслідком тривалої нераціональної антибіотикотерапії [8].

Заселення верхньощелепних пазух патогенною флорою пов'язують також з дисбактеріозом кишок [9].

Нерідко причиною виникнення хронічних синуситів бувають асоціації аеробної та анаеробної мікробної флори, поєднання її з вірусами [5, 10].

Виявляються деякі розбіжності у складі мікробної флори. Так, при гострих процесах у приносних пазухах знаходили пневмокок, паличку інфлюенци, диплокок [6]. Лише у 13 % хворих при гострому синуситі виділяли стафілокок [11]. Однак дослідження свідчать, що основна роль в етіології гострих синуситів належить коковій флорі (частіше виділяли *S. aureus*). При гострих синуситах, що розвиваються на тлі гострих респіраторно-вірусних захворювань, поряд із стафілококом і стрептококом ідентифікували віруси грипу, парагрипу й аденовіруси, частіше III, V, і VI типів [12]. При гострих одонтогенних верхньощелепних синуситах часто виділяли змішану анаеробну мікробну флору [13].

У деяких пацієнтів посів з приносних пазух є стерильним [6, 14]. Так, у 10-36,2 % хворих на гнійний верхньощелепний синусит мікробного росту не отримано [14] і в 20,4 % хворих на фронтит росту мікробної флори не виявлено. Однак негативний результат бактеріологічного дослідження не завжди свідчить про «стерильність» вмісту приносних пазух [15]. У таких випадках необхідно думати про наявність анаеробної інфекції, здатної проявляти хвороботворність без присутності кисню, адже при синуситах порушуються природні співв'язи й аерація пазух [5, 10]. Внаслідок цього створюються умови, які сприяють розвитку анаеробної мікробної флори [5, 10], участь якої в запаленні нерідко не враховують [6]. У 47,5 % осіб в гною решічастої пазухи знайдена неклостридіальна анаеробна інфекція, що виявилась етіологічним фактором гнійних етмоїдитів.

Диференціювати синусити за етіологічною ознакою тяжко, оскільки слизова оболонка приносних пазух однотипно реагує на дію різних мікроорганізмів [6]. Однакову мікробну флору в порожнині носа і приносних пазухах знаходять лише у 64-70 % хворих [16], у зв'язку з чим

орієнтуватись на флору носа не можна і необхідно брати виділення з пазухи шляхом аспірації гною під час її пункції [6].

При хронічних синуситах найчастіше висівають стафілокок і стрептокок [4, 7, 15], хоча в їх розвитку може відігравати роль різноманітна мікробна флора, навіть такі види мікроорганізмів [7, 8, 14, 15], які при гострих запальних процесах, як правило, не виявляються [6].

Якщо збудником гострого верхньощелепного синуситу в 50,5 % випадків був *H. influenzae*, а *S. pneumoniae* лише у 18,5 % [17], то при хронічному верхньощелепному синуситі у 40-71,4 % виділяли стафілокок [18]. Такі грамнегативні мікроорганізми, як *P. aeruginosa* [8, 19], *E. coli* [20], різні види протею та клебсієли [8, 21], також часто спричиняли розвиток хронічного верхньощелепного синуситу. При хронічних синуситах значно частіше, ніж при гострих, знаходили й анаеробну мікробну флору [8, 10, 22].

Ізольовані анаероби виділяли у 25-29 % пацієнтів [10, 22], а у 26 % – аеробні та анаеробні культури разом [10]. Вважають, що анаероби – найчастіші збудники верхньощелепного синуситу, факультативна ж мікробна флора може бути патогенною при обтурації вивідних отворів приносних пазух [20].

Особливе місце займає грибкова флора [8, 23-26], яка первинно не є етіологічним чинником синуситів, але розвивається внаслідок дисбактеріозів і в подальшому може бути домінуючою (або єдиною) мікробною флорою, що підтримує хронічний запальний процес в приносних пазухах [6].

В останні роки значно зросла роль грибкової мікробної флори у виникненні хронічних верхньощелепних синуситів. В етіології грибкових верхньощелепних синуситів найбільше значення мають гриби роду *Rhinosporidium*, *Actinomyces*, *Candida*, *Aspergillus*, але не виключено ураження й грибами роду *Penicillium*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Mucor* та ін. [6, 8, 23, 27].

За даними літератури, захворюваність на грибкові синусити невпинно зростає і складає до 38-49 % від усіх хронічних синуситів [23]. Особливо часто в останні роки дискутується проблема алергічного грибкового синуситу [23, 24, 26, 28-29]. Гриби в цьому випадку колонізують слизову оболонку приносних пазух і діють як алергени, викликаючи імунну відповідь [23]. Не зважаючи на те, що діагноз «алергічний грибковий синусит» запропонований порівняно недавно, ця

патологія є найпоширенішою формою мікозів даної локалізації [23].

Діагноз алергічного грибового синуїту встановлюється за п'ятьма критеріями: 1) перший тип гіперчутливості, який визначається гістологічно, за допомогою шкірних проб та серологічно; 2) наявність поліпів у порожнині носа; 3) характерна комп'ютерна томограма; 4) еозинофілія слизу; 5) вилучення грибів з вмісту приносових пазух [28, 29]. Гриби можуть виявитись етіологічним фактором поліпозних процесів в приносових пазухах [23]. Алергічний грибовий синуїт виявили у 68,6 % хворих на хронічний поліпозний синуїт, яким досліджували мазки – відбитки тканини поліпів з порожнини носа [23].

В останні роки все більше значення в розвитку і перебігу синуїтів має синьогнійна паличка, а також анаероби і гриби [23].

Спектр інфекційних збудників при хронічному верхньощелепному синуїті має тенденцію до збільшення відносної частки анаеробної та грибової мікробної флори [8].

Гострі синуїти, як правило, розвиваються в результаті ГРВІ та грипу на фоні зниження місцевого і загального імунітету [30]. Вони виникають значно частіше, ніж їх діагностують, оскільки в ряді випадків клінічна картина гострих синуїтів маскується симптомами гострих вірусних інфекцій [6]. Однак деякі автори [12] допускають, що синуїти при грипі та ГРВІ слід розглядати як прояв гострої вірусної інфекції, а не завжди як його ускладнення. Підтвердженням цього положення вони вважають розвиток переважно двобічного ураження приносових пазух, переважання катаральної форми, а також можливість виділення вірусів із промивної рідини. При грипі приносові пазухи рано втягуються в запальний процес, при парагрипі спостерігається більш тривалий перебіг синуїту. Особливо несприятливий перебіг мають гострі синуїти при парагрипозно-аденовірусній інфекції. Однак на фоні ГРВІ можуть розвиватись і бактерійні синуїти, що пояснюється зниженням опірності організму, зумовленим інфекцією [6].

Гострий синуїт може виникати й при гострому риніті внаслідок розповсюдження інфекції зі слизової оболонки носа на приносові пазухи, порушення барофункції пазух, розвитку патогенної мікробної флори в порожнині носа [4, 6]. Можливий розвиток гострого синуїту після перенесеної застуди [31], ринофарингіту [4].

Причинами розвитку гострого синуїту можуть бути тампонада носа під час носової кровотечі (особливо при наявності гематосинуса), травми носа і приносових пазух [6, 31], хірургічні втручання в порожнині носа [31].

В етіології верхньощелепних синуїтів можуть грати роль захворювання зубощелепної системи – одонтогенні верхньощелепні синуїти [25, 32-34]. Причиною їх служать пародонтит, гранульоми коренів зубів, що межують з нижньою стінкою верхньощелепної пазухи, радикальні кісти, хронічний остеомієліт верхньої щелепи, травма верхньої щелепи, запальні зміни в ділянці ретинованих і дистопійованих зубів [35]. Так само до розвитку верхньощелепних синуїтів призводять і періодонтити [35], при яких інфікування пазух, очевидно, виникає гематогенним шляхом [6].

Одонтогенні верхньощелепні синуїти можуть виникати у випадках оросиномаксиллярних нориць. Можливий розвиток одонтогенного верхньощелепного синуїту внаслідок погіршностей в лікуванні зубів: інфікування пазухи кореневою голкою, пульпоекстрактором, дрільбором, проштовхування через верхівковий отвір зуба вмісту кореневого каналу, пломбувального матеріалу, перфорація дна верхньощелепної пазухи під час екстракції зубів чи ревізії лунки після екстракції зуба, погіршності під час резекції верхівок коренів зубів [35]. Верхньощелепні синуїти, що виникають після перфорації дна пазухи, отримали назву відкритої форми верхньощелепного синуїту. Їх знаходять у 51,6 % обстежених хворих на одонтогенний верхньощелепний синуїт [36].

Гострі одонтогенні верхньощелепні синуїти дуже часто переходять в хронічні у зв'язку з пізньою їх діагностикою, а отже, нераціональним лікуванням, а також вираженою вірулентністю мікробної флори, яка є причиною захворювання [6, 36]. У 16,5 % осіб виявлено латентну форму хронічного одонтогенного верхньощелепного синуїту [36]. Виникнення верхньощелепних синуїтів часто пов'язують з розщепленням верхньої губи і піднебіння [37]. Дослідження авторів показали, що верхньощелепні синуїти, пов'язані з розщепленням губи і піднебіння, виникають переважно у пазухах дітей, що розвиваються.

Гострі синуїти можуть бути ускладненням інших інфекційних захворювань (скарлатина, дифтерія, тиф тощо), коли інфікування пазух відбувається гематогенним шляхом [6]. Однак роль цих інфекцій у виникненні синуїтів невелика.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ка через значне зниження захворюваності ними в нашій країні завдяки проведенню профілактичних заходів.

Причиною гострих синуситів може виявитись дія лікарських речовин – антибіотиків, глюкокортикостероїдів, цитостатиків та ін. [31].

У патогенезі гострого синуситу основна роль належить блоку природних співусть приносних пазух і вірулентності мікроорганізмів, що викликають запалення [38]. Сприяючим фактором у виникненні гострого фронтиту є порушення носового дихання внаслідок деформації перегородки носа, хронічного поліпозного риносинуситу та гіперпластичних процесів носової порожнини, які порушують дренажну функцію лобних пазух.

Загроза виникнення гострого синуситу значно зростає в осіб з тяжкою черепно-мозковою травмою [39, 40]. За даними ряду клініцистів [41], у хворих на черепно-мозкову травму частота виявлення синуситів без явних клінічних проявів складає від 33,2 до 39,3 %.

Можливість розвитку синуситів при черепно-мозковій травмі зумовлена тісними топографо-анатомічними взаємовідносинами приносних пазух з порожниною черепа [42], а також суттєвими імунологічними порушеннями, які відбуваються при цьому в організмі [43].

У розвитку гострих синуситів у хворих, які лікуються у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, відіграє роль як зниження резистентності організму, зумовлене основним і супутніми захворюваннями, так і вимушене положення пацієнта [44]. У горизонтальному положенні тіла резистентність отвору верхньощелепної пазухи максимальна [45], що призводить до зниження обміну повітря. Підвищення церебрального венозного тиску, позитивний тиск вентиляції, вимушене положення на спині [46], а також зниження активності циліарного апарату через відсутність повітряного потоку в порожнині носа призводять до зменшення дренажу приносних пазух.

А трансназальна інтубація і наявність носостравохідного зонда [47] ще в більшому ступені сприяють розвитку запалення і є перепорою на шляху дренажу пазух. Тому хворим, яким необхідна тривала інтубація, трансназальний спосіб її проведення не бажаний [44].

У патогенезі хронічних синуситів значне місце займають рецидивні чи неправильно ліковані гострі синусити [6]. В більшості випадків загострення хронічного синуситу відбувається на тлі ГРВІ [48].

Сприяє переходу гострого синуситу в хронічну форму зниження опірності організму, зумовлене перенесеними тяжкими інфекційними захворюваннями, наявністю хронічних захворювань: цукровий діабет, хвороби крові, шлунково-кишкового тракту, функціональні та органічні розлади нервової системи тощо [4, 6].

Нерідко хронічні верхньощелепні синусити розвиваються через порушення відтоку внаслідок анатомічних змін у порожнині носа: наявність *bulla ethmoidalis*, гіпертрофії середньої носової раковини, різкого викривлення перегородки носа [6, 49].

У патогенезі хронічного синуситу провідну роль відіграє порушення аерації і дренажу приносних пазух. Звичайно це пов'язано з патологією остеомеатального комплексу – зони природних співусть пазух [32]. Основним фактором виступає порушення природних співусть приносних пазух внаслідок набряку слизової оболонки [38].

Суттєво впливає на виникнення хронічного верхньощелепного синуситу наявність вірусів, які знаходять у 20 % хворих. Більшість антибіотиків, що застосовуються при цьому, мають імунодепресивні властивості, тому їх використання часто призводить до вірусно-бактерійного запалення [50]. У патогенезі хронічного гнійного верхньощелепного синуситу відповідну роль відіграє домашній пил з наявними в ньому кліщами *Dermatophagoides pretonyssinus* і *Dermatophagoides farinae* [51].

Важливими у виникненні хронічного верхньощелепного синуситу є умови зовнішнього середовища [31], вплив іонізуючої радіації [52].

В останні роки велике значення в розвитку хронічних форм синуситів надають алергії [4, 53, 54]. При цьому розвивається алергічний риносинусит бактерійної [51, 54] і грибової природи [23, 24, 26, 28, 29], внаслідок дії побутових алергенів [51]. Доказано, що в 81,9 % випадків хронічний гнійний верхньощелепний синусит перебігав на фоні високого рівня сенсibilізації бактерійними алергенами і в 35, 5 % випадків – на тлі вираженої сенсibilізації побутовими алергенами із кліщів домашнього пилу [51]. Дослідження [54] показали, що бактерійний синусит часто виникає при алергічному риніті. Він риніт є важливим фактором ризику для синуситів, і його лікування може допомогти зменшити виникнення даного ускладнення.

Важливою ланкою патогенезу гострого гнійного верхньощелепного синуситу є стан фос-

фоліпідного обміну мембран клітин слизової оболонки верхньощелепних пазух при їх запаленні [55]. Одним з визначальних факторів, що впливають на виникнення верхньощелепного синуситу, є стан загальної імунологічної реактивності організму. На стан специфічного і неспецифічного імунного захисту впливає вид мікроорганізму-збудника [56]. Такі специфічні фактори місцевого імунітету, як сенсibilізовані Т- і В-лімфоцити та імуноглобуліни класів А, Е, G, М, являють собою можливі захисні фактори, що забезпечують антибактерійну та антивірусну функцію, тому їх недостатність також сприяє розвитку верхньощелепного синуситу [57].

Хронічний верхньощелепний синусит розвивається на тлі значних порушень усіх ланок імунної відповіді [58], як кількісного, так і функціонального характеру, зниження вмісту імуноглобулінів класів А, Е, М [58]. Із 19 хворих на хронічний риносинусит у 12 були виявлені відхилення в імунологічному статусі, які полягали в зниженні числа Т-лімфоцитів і варіабельному зменшенні концентрації IgA в секретах носової і ротової частин глотки [59].

Етіологічним фактором синуситів є порушення рівноваги в протеїназно-інгібіторній системі. При хронічному гнійному верхньощелепному синуситі порушується функція імунної системи – формується вторинний імунодефіцит [60]. У патогенезі гнійних синуситів суттєва роль відводиться дефектам місцевого захисту [31].

При вивченні фібринолітичної активності ексудату верхньощелепних пазух у пацієнтів на хронічний гнійний верхньощелепний синусит виявлено значну активацію неферментативного тканинного фібринолізу, характерну для запального процесу [61]. Доведено провідну роль аутокоїдних медіаторів у переході гострого верхньощелепного синуситу в хронічний, виявлено безпосередню участь простагландинів, простацикліну, тромбоксану A_2 та B_4 у патогенезі гнійного верхньощелепного синуситу [62]. При загостренні хронічного верхньощелепного синуситу показники перекисного окислення ліпідів зростають, тоді як активність ферментів антиоксидантного захисту знижується [63]. Дослідження реологічних властивостей еритроцитів периферичної крові при гнійних запаленнях приносних пазух [64] показало порушення деформованості еритроцитів, збільшення їх агрегації, а також зміну їх форми та об'єму. Тяжкість реологічних розладів була прямо про-

порційна ступеню інтоксикації і розповсюдженості запального процесу. Патогенетично обґрунтовується необхідність корекції гемореологічних порушень.

Отже, існує багато етіологічних і патогенетичних факторів виникнення гострих і хронічних синуситів. Росту захворюваності на синусит сприяють формування антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, ослаблення імунного захисту і підвищена сенсibilізація організму зі схильністю до токсико-алергічних реакцій, наявність поєднаної соматичної чи неврологічної патології, нераціональне лікування риніту та ринофарингіту.

Література

1. Яремчук С.Э. Эффективность применения нового комбинированного препарата «Гексапневмин» в лечении больных синуситами // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 2000. – № 2. – С. 33-34.
2. Metson R.B., Gliklich R.E. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis // Laryngoscope. – 2000. – V. 110, N 3, Pt 3. – P. 24-28.
3. Albegger K. Die Sinusitis // Wien. Med. Wschr. – 1982. – B. 132, N 63. – S. 121-127.
4. Древняк Н.С., Окунь О.С., Ретинская Н.Л. Факторы, способствующие росту заболеваемости детей Донбасса синуситами // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 2000. – № 2. – С. 61-63.
5. Brook I., Frazier E.H., Foote P.A. Microbiology of the transition from acute to chronic maxillary sinusitis // Z. Med. Microbiol. – 1996. – V. 45, N 5. – P. 372-375.
6. Дайняк Л.Б. Нос и околоносовые пазухи // Руковод. по оторинолар. / Под. ред. И.Б. Солдатов. – М.: Медицина, 1997. – С. 200-283.
7. Филатов В.Ф., Яценко М.И., Калашник М.В. и др. Бактерио-иммунологическая характеристика больных хроническим риносинуситом до и после лечения аутовакциной // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 1999. – № 5. – С. 114-117.
8. Волосевич Л.І., Кікоть Ю.В. Мікробіологічна оцінка ефективності використання поліензимних препаратів протеїназ окремо та в комбінації з антибіотиками // Там само. – 2000. – № 5. – С. 124-128.
9. Жиренкова Л.В., Асмоловский В.М., Шашкевич А.П. и др. Диагностика и лечение грибковых поражений по данным ЛОР-клиники Смоленского медицинского института // Вестн. оторинолар. – 1991. – № 1. – С. 94-96.
10. Пухлик С.М., Фадеева З.А. Роль анаэробной инфекции в развитии острых и хронических синуситов // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 1999. – № 5, Додаток № 2. – С. 102-104.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

11. Aksellson A., Brosson J. [1974]. Цит за Дайняк Л.Б. [1997].
12. Грушинская И.А., Кетиладзе Е.С., Алексеева А.А. и др. Острое поражение придаточных пазух носа при смешанных вирусных заболеваниях // Вестн. оторинолар. – 1975. – № 4. – С. 81-84.
13. Gwaltney J. Acute sinusitis in adults // J. Otol. – 1983. – V. 4, N 6. – P. 422-423.
14. Ковалик П.В., Протасевич Г.С. Застосування метрогілу для лікування хворих на гнійний гайморит // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 1999. – № 5, Додаток № 2. – С. 46-48.
15. Фаль Н.И., Поволоцкий Я.Л., Смольникова Л.И. О микрофлоре верхнечелюстных пазух у больных хроническим синуситом // Там само. – 1979. – №3. – С. 18-21.
16. Aksellson A., Brosson J. [1973]. Цит. за Дайняк Л.Б. [1997].
17. Savolainen S.W., Ilikoski J., Jousimies-Somer H. Different diagnosis of purulent and nonpurulent acute maxillary sinusitis in young adults // Rhinology. – 1989. – V. 27, N 1. – P. 53-61.
18. Волосевич Л.И., Заболотный Д.И. Динамика изменения микрофлоры верхнечелюстных полостей у больных гнойным синуситом, леченных левамизолом // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 1983. – № 2. – С. 50-53.
19. Kelly J.H., Fried M.P., Strome M. Pseudomonas rhinosinusitis // Laryngoscope. – 1984. – V. 94, N 1. – P. 192-195.
20. Wen Yang Su, Chen Lin, Shuiian Yeng Hung. Bacteriological study in chronic maxillary sinusitis // Ibid. – 1983. – V. 93, N 7. – P. 931-934.
21. Berg O., Carenft C., Kronvall C. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment // Scand. J. Infect. Dis. – 1988. – V. 20, N 5. – P. 511-516.
22. Klossek J.M., Dubreil L., Richet H. et al. Bacteriology of chronic purulent secretions in chronic rhinosinusitis // J. Laryngol. Otol. – 1998. – V. 112, N 12. – P. 1162-1166.
23. Волосевич Л.И., Зарицька І.С., Заболотна Д.Д. Алергічний грибковий синусит // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 2000. – № 5. – С. 58-60.
24. Mabry R.L., Manning S.C., Mabry C.S. Immunotherapy in the treatment of allergic fungal sinusitis // Otolaryngol. Head and Neck Surgery. – 1997. – V. 116. – P. 31-36.
25. Braun J.J., Bourjat P. CT imaging of fungal and nonfungal caseous sinusitis. A report of 50 cases // J. Radiol. – 2000. – V. 81, № 3. – P. 227-231.
26. Mabry R.L., Mabry C.S. Allergic fungal sinusitis: the role of immunotherapy // Otolaryngol. Clin. North. Am. – 2000. – V. 33, N 2. – P. 433-440.
27. Rossi R.M., Wanke C., Federman M. Microsporidian sinusitis in patient with acquired immunodeficiency syndrome // Laryngoscope. – 1996. – V. 106. – P. 966-971.
28. Cody D.T., Neel H.B., Ferreiro J.A. et al. Allergic fungal sinusitis: The mayo clinic experience // Ibid. – 1994. – V. 104. – P. 1074-1079.
29. Kupferbery S.B., Bent J.P. Kuhn F.A. Prognosis for allergic fungal sinusitis // Otolaryngol Head and Neck Surgery. – 1997. – V. 117. – P. 35-41.
30. Борзенко И.А., Чиркова Л.П., Синяченко В.В. и др. Опыт лечения детей с риносинуситами // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 1999. – № 5, Додаток № 2. – С. 14-15.
31. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Катинас Е.Б. Моноиммунотерапия при острых гнойных синуситах // Там само. – 1999. – № 5, Додаток № 2. – С. 89-92.
32. Боечко Д.С. Роль микрогайморотомии при лечении лиц с неопухолевыми заболеваниями верхнечелюстных пазух // Там само. – 2000. – № 2. – С. 119-121.
33. Merrett D.C., Pfeiffer S. Maxillary sinusitis as an indicator of respiratory health in past populations // Am. J. Phys. Anthropol. – 2000. – V. III, N 3. – P. 301-318.
34. Шевченко А.М., Гольдфарб Г.Л., Шевченко С.А. Некоторые аспекты воспалительных верхнечелюстных синуситов одонтогенного генеза // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 2000. – № 2. – С. 64-65.
35. Балабанцев А.Г., Богданов В.В., Гончарук В.П. и др. Дифференцированный подход к лечению лиц с одонтогенным гайморитом // Там само. – 2000. – № 2. – С. 121-124.
36. Buskina A.V. Gerber V.Kh. Clinical classification of chronic odontogenic maxillary sinusitis // Vestn. Otorinolaringol. – 2000. – № 2. – P. 20-22.
37. Suzuki H., Yamaguchi T., Furukawa M. Maxillary sinus development and sinusitis in patients with cleft lip and palate // Auris Nasus Larynx. – 2000. – V. 27, N 3. – P. 253-256.
38. Зеленкин Е.М., Прозоровская К.Н., Петровская А.Н. и др. Клинико-иммунологические аспекты вибро-терапии синусита // Вестн. оторинолар. – 2000. – № 5. – С. 66-69.
39. Зайцев А.В. Особенности клинического течения и диагностика синуситов, развившихся в остром периоде черепно-мозговой травмы // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 2000. – № 5. – С. 60-62.
40. Зайцев А.В., Лимар Л.И. Клініко-морфологічні паралелі перебігу синуситів, поєднаних з черепно-мозковою травмою // Там само. – 2000. – № 2. – С. 71-73.
41. Гофман В.Р., Бондарук В.В. Частота латентных синуситов задних околоносовых пазух, выявленных при анализе КТ головы // Рос. ринол. – 1998. – № 2. – С. 24.

42. Фаизов Т.Т., Валеев Е.К., Крешетов Е.В. и др. Влияние комплексной патогенетической терапии на состояние микроциркуляции при сочетанной черепно-мозговой травме // *Вопр. нейрохир.* – 1998. – № 1. – С. 26-29.
43. Горбунов В.И. Клинико-иммунологическое исследование при повторной легкой черепно-мозговой травме в остром периоде // *Там же.* – 1999. – № 2. – С. 17-21.
44. Соломкин В.Н. Параназальные синуситы у больных в отделении реанимации // *Журн. вушн., нос. і горл. хв.* – 2000. – № 2. – С. 81-83.
45. Michelson A., Schuster B., Kamp H.D. Paranasal sinusitis associated with nasotracheal and orotracheal long-term intubation // *Arch. Otolaryngol. Head and Neck Surgery.* – 1992. – V. 118, N 9. – P. 937-939.
46. Michelson A., Kamp H.D., Schuster B. Sinusitis in long-term intubation, intensive care patients, nasal versus oral intubation // *Anaesthesist.* – 1991. – V. 40, N 2. – P. 100-104.
47. Marion D.W. Complications of head injury and their therapy // *Neurosurg. Clin. North. Amer.* – 1991. – V. 2, N 2. – P. 411-424.
48. Гаджимирзаев Г.А. О некоторых противоречивых положениях и нерешенных вопросах при сочетанном поражении верхних и нижних дыхательных путей // *Вестн. оторинолар.* – 2000. – № 6. – С. 47-51.
49. Протасевич Г.С. Хирургическое лечение деформаций перегородки носа и сочетанная ЛОР-патология: Дис. ... доктора мед. наук. – Тернополь, 1995. – 374 с.
50. Ramadan H.H. Farr Wesley R., Wetmore J. Adenovirus and Respiration Synsytial Virus in chronic Sinusitis Using Polymerase Chain Reaction // *Laryngoscope.* – 1997. – V. 107, N 7. – P. 923-925.
51. Трофименко Н.П., Окунь О.С., Древняк Н.С. и др. Роль сенсibilизации к клещам домашней пыли в патогенезе хронического гнойного гайморита // *Журн. вушн., нос. і горл. хв.* – 1998. – № 5, Додаток. – С. 115-118.
52. Шкоба Я.В. Порівняльний аналіз захворювання на гайморит за п'ятирічний період до та після аварії на ЧАЕС за даними ЛОР-клініки Київської обласної клінічної лікарні // *Там само.* – 1998. – № 4. – С. 66-70.
53. Бабич В.С. К вопросу о рефлексотерапии больных аллергическим риносинуситом и аллергическим ринитом // *Там само.* – 2000. – № 2. – С. 48-50.
54. Huang S.W. The risk of sinusitis in children with allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc.* – 2000. – V. 21, N 2. – P. 85-88.
55. Завалий М.А., Балабанцев А.Г., Загорулько А.К. и др. Результаты исследования фосфолипидного состава мембран клеток слизистой оболочки околоносовых пазух у больных острым гнойным гайморитом // *Журн. вушн., нос. і горл. хв.* – 2000. – № 2. – С. 80-81.
56. Заболотний Д.І., Левицька С.А., Сидорчук І.Й. та ін. Вплив видового складу мікрофлори ексудату з верхньощелепних пазух на показники неспецифічного та специфічного імунного протиінфекційного захисту організму хворих на хронічний гнійний гайморит // *Там само.* – 1999. – № 3. – С. 36-41.
57. Naumann H.H. Of the defence mechanisms of the respiratory mucosa towards infection // *Acta Otolaryngol.* – 1980. – V. 89, N 3-4. – P.165-176.
58. Александрова М.Г., Колесникова А.Г., Николенко В.Ю. Иммунологические показатели у горнорабочих, страдающих хроническим синуситом // *Журн. вушн., нос. і горл. хв.* – 2000. – № 6. – С. 45-47.
59. Троян В.И., Мельников О.Ф., Морозова Н.А. Обоснование иммунофармакотерапии тиотриазолином в отоларингологии // *Там само.* – 1999. – № 5, Додаток № 2. – С. 110-112.
60. Балабанцев А.Г., Завалий М.А. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим гайморитом // *Там само.* – 1998. – № 5, Додаток. – С. 6-7.
61. Левицька С.А., Сидорчук І.Й., Попко Й.М. та ін. Фібринолітична активність ексудату верхньощелепних пазух при гострому та хронічному гнійному гаймориті // *Там само.* – 2000. – № 2. – С. 79-80.
62. Заболотний Д.І., Плаксивий О.Г., Кухарчук О.Л. Аутокоїдні медіатори запалення та патогенетичне обґрунтування лікування хворих на гострий та хронічний гнійний гайморит // *Там само.* – 1997. – № 2. – С. 1-7.
63. Левицька С.А., Сидорчук І.Й., Павлуник К.І. та ін. Динаміка показників окисно-відновних процесів у хворих на хронічний гнійний гайморит під впливом лікування флуїмуцилом // *Там само.* – 2000. – № 5. – С. 73-75.
64. Шамсиев Д.Ф. Реологические свойства эритроцитов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух // *Вестн. оторинолар.* – 2001. – № 1. – С. 22-23.

І.Т. П'ятночка, Л.А. Грищук, М.В. Паламар

УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Виникнення туберкульозу у хворих з патологією печінки чи ураження печінки у хворих на туберкульоз погіршують перебіг захворювань і значно утруднюють лікування хворих [1, 2]. Однак цьому питанню недостатньо приділяється уваги.

Печінка виконує дуже важливі функції, зокрема бере участь в обміні білків, вуглеводів, ліпідів, ферментів, вітамінів, водному, мінеральному та пігментному обміні, секреції жовчі, дезінтоксикації організму. Крім цього, печінка є місцем, де синтезуються протромбін, фібриноген, антигемофільний фактор. При захворюваннях печінки порушується всмоктування в кишко-нику вітамінів, зокрема вітаміну К [3], який відіграє важливу роль у синтезі факторів протромбінового комплексу. Отже, система зсідання крові значною мірою залежить від білково-синтетичної функції печінки і патологічних змін гепатоцитів [4].

Печінка також бере участь у складному процесі – регуляції кальцієвого обміну. При хронічних захворюваннях печінки порушується мінеральна щільність кісткової тканини [5], у 9,1-50 % хворих на хронічний гепатит відмічається остеодистрофія, зокрема остеопороз або остеомалія [6].

Ураження печінки у хворих на туберкульоз легень мають різні чинники і патогенетичні механізми. Можуть виникати специфічні ураження, зумовлені гематогенною дисемінацією збудника, які мають переважно міліарний, гранульоматозний характер або форму окремих вогнищ чи фокусів казеозного некрозу [7]. В останні десятиріччя у зв'язку з інтенсивною хіміотерапією туберкульоз печінки буває рідко. Загалом клінічно туберкульозне ураження печінки важко виявити на фоні загальних симптомів туберкульозу [8-10]. Ілюстрацією цьому можуть бути такі випадки: коли хворому виставляли діагноз ехінококової кісти і гнійного абсцесу печінки, але гістологічно були виявлені ділянки казеозного некрозу та елементи туберкульозної гра-

нульоми; в іншому випадку при автопсії померлого виявлено гранульоматозні туберкульозні ураження з казеозним некрозом у печінці, тоді як при житті рентгенологічно у хворого змін в легенях виявлено не було [11].

При первинному туберкульозі печінки відзначається біль у правому підребер'ї, тривала гарячка, жовтяниця, свербіння шкіри, позитивна реакція Манту, при лабораторних дослідженнях виявляють гіпербілірубінемію, підвищення вмісту сечовини, активності лужної фосфатази, підвищення ШОЕ, анемію. Ультразвукове дослідження вказує лише на ураження печінки, проте заключний діагноз можна поставити на підставі гістологічних досліджень біоптату органу [12, 13]. Описано випадок кавернозного туберкульозу печінки [14], але цей діагноз може бути встановлений лише при автопсії чи гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу, отриманого під час операції або лапароскопії. При тривалому перебігу, пізній діагностиці та лікуванні кавернозний туберкульоз печінки може бути причиною ерозивної внутрішньочеревної кровотечі і шлунково-кишкових нориць.

Туберкульоз жовчного міхура дуже рідкісна патологія. Описано випадок [15], коли у пацієнта з типовою клінікою калькульозного холециститу, який в минулому хворів на туберкульоз легень, після лапароскопічної холецистектомії у жовчному міхурі гістологічно було виявлено елементи туберкульозної гранульоми з некрозом у центрі. У післяопераційному періоді хворий отримував антимікобактерійну терапію, яка дала позитивні результати. В іншому випадку туберкульоз легень був виявлений у 27-річного хворого при комп'ютерній томографії, одночасно діагностовано холецистит. При лапароскопії підтверджений туберкульоз жовчного міхура. Чотиримісячна специфічна хіміотерапія привела до значного покращення стану хворого [16].

Поряд із специфічним ураженням гепатобілярної системи дуже шкідливо впливає на печінку туберкульозна інтоксикація, що може прояв-

лятися неспецифічним запальним процесом органу, реактивним гепатитом, деструктивними та некротичними змінами гепатоцитів. Проявом інтоксикації у хворих на туберкульоз легень може бути жирова дистрофія та амілоїдоз внутрішніх органів, передусім печінки [3, 7].

Вірусні гепатити у хворих на туберкульоз легень трапляються в 10-25 разів частіше, ніж серед іншого населення. У хворих на туберкульоз, носіїв вірусу гепатиту В, на фоні специфічної терапії у 84,5 % випадків спостерігаються гепатотоксичні реакції з ураженням паренхіми і судин печінки, які супроводжуються підвищеним рівнем перекисного окислення ліпідів [17, 18].

Одночасно хворі на туберкульоз є групою підвищеного ризику розповсюдження гепатиту В, маркери якого виявляють у них в 20-45 разів частіше, ніж серед решти населення. Розповсюдження гепатиту В у фтизіатричних стаціонарах відбувається інтенсивно і переважно приховано, що затрудняє його неспецифічну профілактику. За цих умов важливе значення має якість епідеміологічного обстеження кожного випадку інфікування вірусом гепатиту В.

Існує гіпотеза про вірусне ураження печінки, яке сприяє виникненню і розвитку туберкульозного процесу, але вона потребує перевірки та спеціального дослідження [19, 20].

Гепатит С частіше буває у хворих з хронічними формами туберкульозу легень. Інфікування відбувається під час переливання крові, оперативних втручань тощо. До речі, часті рецидиви туберкульозу легень інколи призводять до розвитку декомпенсованого цирозу печінки [21]. Заслугує на увагу думка про те, що наявність в організмі вірусу гепатиту С та вірусу імунодефіциту є фактором ризику розвитку токсичного гепатиту у хворих під час тривалої антимікобактерійної терапії [22]. Загалом, при ураженні печінки підвищується ризик захворіти на туберкульоз, що обумовлено диспепсичними розладами, больовим абдомінальним синдромом, астено-невротичними реакціями, погіршенням травлення і вітамінного балансу в організмі, зниженням резистентності тощо. Імунологічні зрушення у хворих з патологією печінки сприяють захворюванню на туберкульоз, більш тяжкому перебігу хвороби, передусім в осіб похилого віку [7].

Важливою є проблема токсичного впливу протитуберкульозних препаратів на печінку з розвитком медикаментозних гепатитів, дистрофічних процесів в органі, загострення хроніч-

них захворювань, з одного боку, а з другого – негативного впливу захворювань печінки на ефективність антимікобактерійних препаратів, сприяння у виникненні геморагічних та інших ускладнень. Медикаментозний гепатит може проявлятися болями у правому підребер'ї, збільшенням печінки, іктеричністю слизових оболонок, шкіри. Інколи наявні лише симптоми сенсibiliзації організму (висипання, свербіння, артралгії, еозинофілія в крові). Визначається помірне підвищення активності АлАТ, АсАТ [3, 7]. Найчастіше розвиток медикаментозних уражень печінки пов'язують із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, етіонаміду, піразинаміду [23]. При лікуванні цими препаратами може виникати гострий гепатоцелюлярний некроз у 20 % хворих. Медикаментозні гепатити переважно розвиваються протягом перших 3 міс. лікування [24]. Ураження печінки зростає при одночасному використанні ізоніазиду і рифампіцину, оскільки останній є сильнодіючим ферменторедуруючим препаратом [25, 26]. Токсичні гепатити, спричинені ізоніазидом і рифампіцином, частіше виникають у носіїв вірусу гепатиту В [27]. При лікуванні антибактерійними препаратами необхідно стежити за функцією печінки [28], насамперед при застосуванні ізоніазиду у пацієнтів старших 35 років і з хронічним алкоголізмом [29], супутніми захворюваннями печінки [30], а також при парентеральному введенні препарату [31, 32].

Вивчення імунологічних показників у хворих на хронічний токсико-алергічний гепатит на тлі туберкульозу легень і хронічного алкоголізму показало погіршення цих показників, що, можливо, є важливим чинником прогресуючого перебігу туберкульозу [33]. Доведено, що сповільнення N-ацетилтрансферази 2 (NAT 2) генотипу має значення в розвитку ізоніазид-рифампіцин-індукованої гепатотоксичності. Отже, дослідження NAT 2 генотипу перед лікуванням може бути використано для виявлення осіб з високим ризиком ізоніазид-рифампіцин-індукованої гепатотоксичності [34]. До того ж, ізоніазид чи рифампіцин або обидва препарати посилюють гепатотоксичність ацетамінофену (який використовується в комплексному лікуванні туберкульозу легень), можливо шляхом індукції цитохрому P 450 [35].

Одним з критеріїв оцінки токсичності препаратів може бути вивчення функціонального стану мітосомальної системи детоксикації печінки. Загалом будь-який з протитуберкульозних

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

препаратів може спричинити порушення функції цитохромів. До того ж глибина побічної дії залежить від концентрації препарату і хімічної будови. Найбільш низьку активність щодо цитохромів має етамбутол, найбільш високу – рифампіцин. Етіонамід впливає на білковий, жировий і вуглеводний обмін, при цьому порушуються основні функції печінки, а деколи розвивається гепатит і навіть гостра дистрофія печінки [36].

При лікуванні піразинамідом ураження розвиваються подібно, як і при застосуванні ізоніазиду. В осіб з порушенням функції печінки токсичні гепатити розвиваються у 15,3 % хворих, які отримували піразинамід у комбінації з іншими препаратами в перші місяці лікування, та у 10,8 % пацієнтів після 9-місячної терапії [37, 38]. При побічних реакціях у хворих на туберкульоз легень, незалежно від типу інактивації і характеру побічної дії, настає різке зниження активності холінестерази (у 2 та більше разів), що свідчить про порушення синтетичної функції печінки. Після ліквідації побічних реакцій у сильних інактиваторів спостерігається тенденція до нормалізації активності холінестерази, а у слабких інактиваторів вона залишається низькою [39].

Для лікування хворих на туберкульоз легень у поєднанні з хронічним гепатитом доцільно застосовувати гепатопротектори в поєднанні з вітамінами С і РР [40], преднізолон, есенціале, вітаміни групи В, ентеросорбенти, еубіотики, ферменти [41]. Ефективним гепатопротектором вважають пірацетам, який запобігає розвитку жирового гепатозу, в той же час рибоксин і дибунол відвертають виникнення ізоніазидового гепатиту [42]. Застосування гепатопротектора зіксорину в процесі хіміотерапії у хворих на туберкульоз легень сприяє зниженню частоти печінкових порушень, швидшій нормалізації вмісту білірубину та індикаторних ферментів [43]. Є повідомлення про позитивний ефект застосування офлоксацину [44], ципрофлоксацину [45, 46], селеновмісних сполук [47], гемокарбоперфузії озонованим сорбентом [48], а також рифабутину у хворих на туберкульоз легень з порушенням функції печінки [49].

За останні роки при ураженнях печінки різного генезу, передусім токсико-алергічних і медикаментозних гепатитах і гепатозах, все ширше використовують препарати імунomodуючої дії, зокрема нуклеїнат натрію, спленін. Ці препарати мають сильну детоксикаційну дію, стимулюють регенераційні процеси печінки, підвищують функціональну активність Т-клітинної ланки імунної системи [50].

Встановлено, що токоферолу ацетат в 1,7 рази підвищує ефективність лікування хворих на туберкульоз легень з ураженням печінки порівняно з пацієнтами, у яких корекція проводилась іншими гепатопротекторами та вітамінами групи В [51-54].

У минулому десятиріччі синтезований вітчизняний хіміопрепарат флуренізид, який після тривалої апробації все ширше використовується з метою профілактики та лікування хворих на туберкульоз [55, 56]. Цей препарат не поступається ізоніазиду і значно перевищує за ефективністю фтивазид, до того ж не є гепатотоксичним, і тому його призначають хворим на туберкульоз із захворюваннями печінки [57].

Важливе значення в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень має превентивна гепатопротекторна фітотерапія, в процесі якої знижується частота гепатотоксичних реакцій у 4,1 рази, швидше усуваються побічні реакції, а також нормалізується перекисне окислення ліпідів. Все це сприяє підвищенню ефективності лікування хворих на деструктивні форми туберкульозу [58, 59]. Комплексний препарат ліпостабіл зменшує на 39 % підвищену концентрацію загального білірубину крові у хворих на туберкульоз легень. Подібна тенденція виявлена щодо рівня АлАТ та АсАТ. Доведено, що цей препарат покращує функцію печінки [60]. Застосування в комплексній терапії фітопрепарату «Поліфітол-1», що має жовчогінну, спазмолітичну, протизапальну дію, у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень поліпшує переносність антимікобактерійних препаратів, зменшує частоту побічних реакцій, при цьому скорочуються терміни детоксикації та мікобактеріовиділення, прискорюється розсмоктування специфічного процесу і загоєння порожнин розпаду [61, 62].

Нарешті, необхідно зауважити, що проведений огляд літератури з питань туберкульозу, патології печінки та їх взаємозв'язку не дає відповіді на низку важливих питань, зокрема в літературі недостатньо висвітлено частоту і характер геморагічних ускладнень у хворих на туберкульоз легень з порушенням функції печінки. Не знайшлося робіт, де були б відображені проблеми порушень гемостазу, мінеральної щільності кісткової тканини та їх взаємозв'язку з функціональним станом печінки у таких хворих. Однак ці питання доволі актуальні і потребують подальшого всебічного вивчення.

Література

1. Новожилова Н.О. Эффективность лечения больных на деструктивный туберкулез легень при ураженні печінки // Лікарська справа / Врачеб. дело. – 1998. – № 7. – С. 121-123.
2. Митинская Л.А., Юхименко Н.В., Элужимова В.Ф., Эргешов А.Э. Состояние печени у детей, перенесших внутригрудной туберкулез, в отдаленные сроки наблюдения после окончания химиотерапии // Пробл. туберкулеза. – 1997. – № 6. – С. 23-27.
3. Vermeer C., Guysberg B.L., Craciun A.M. et al. Effect of vitamin K on bone mass and metabolism // J. Nutr. – 1996. – V. 126, N 4. – P. 1187-1191.
4. Подымова С.Д. Болезни печени. 3-е изд. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
5. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. – Симферополь: Одиссей, 1997. – 216 с.
6. Suzuki K., Arahova Y., Chiro S., Yagi K. Hepatic osteodystrophy // Nippon Rinsho. – 1998. – V. 56, N 6. – P. 1604-1608.
7. Туберкулез / Под. ред. Хоменко А.Г. – М.: Медицина, 1996. – 496 с.
8. Alvarez S.Z. Hepatobiliary tuberculosis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – V. 13, N 8. – P. 833-839.
9. Sasaki Y., Yamagishi F., Mizutani F. et al. Outbreak of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis infection in the middle and advanced age // Kekkaku. – 1999. – V. 74, N 7. – P. 549-553.
10. Zrara I., Bousselame N., Berrady S. et al. La tuberculose hepatique autonome pseudotumorale // Med. et Chir. Dig. – 1997. – V. 26, N 5. – P. 214-216.
11. Kushihata S., Yorioka N., Nishida Y. et al. Fatal hepatic failure caused by miliary tuberculosis in a hemodialysis patient: case report // Int. J. Artif. Organs. – 1998. – V. 21, N 1. – P. 23-25.
12. Krami H., Fadli F., Benzouber N. et al. La tuberculose hepatique primitive // Ann. gastroenterol. et hepatol. – 1998. – V. 34, N 2. – P. 71-74.
13. Fan Z.M., Zeng Q.Y., Huo G.W. et al. Macronodular multi-organs tuberculoma: CT and MR appearances // J. Gastroenterol. – 1998. – V. 33, N 2. – P. 285-288.
14. Красильников Д.М., Маврин М.И., Зиятдинов К.М. Кавернозный туберкулез печени // Казанский мед. журнал. – 1997. – № 3. – С. 221-222.
15. D'Agata A., Funto I., Lorri S., Boncompagni G. Videolaparocolecistectomy in un caso di litiasi biliare associata a tubercolosi, della colecisti: Considerazioni e revisione della letteratura // Minerva chir. – 1997. – V. 52, N 9. – P. 1103-1108.
16. Gowrinath K., Ashok S., Thanesekaran V., Ramesh Rao K. Tuberculosis cholecystitis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1997. – V. 1, N 5. – P. 484-485.
17. Мухтаров Д.З., Африханова С.И. Морфология печени у больных туберкулезом легких с наличием маркеров вирусного гепатита В и хлороорганических пестицидов // Пробл. туберкулеза. – 1990. – № 1. – С. 54-56.
18. Oyaizu H., Yosimura C., Wakayama T. et al. Hemophagocytic syndrome associated with tuberculosis and mycoplasma infection in two patients // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. – 1998. – V. 36, N 9. – P. 787-792.
19. Огарков П.И., Коротченко Т.И., Токмаков В.С., Зарецкий Б.В. Эпидемиологические особенности вирусного гепатита В в сочетании с туберкулезной инфекцией в условиях стационара // Воен.-мед. журн. – 1996. – № 7. – С. 47-50.
20. Xu F., Chen H., Yan B. The detection and significance of HBV-DNA in serum of pulmonary tuberculosis patients // Chin. J. Tuberculosis and Respiratory Diseases. – 1995. – V. 18, N 4. – P. 212-214.
21. Harada H., Murai S., Kojima H. et al. Diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis complicated with chronic liver disease // Nippon Rinsho. – 1998. – V. 56, N 12. – P. 3212-3216.
22. Ungo J.R., Jones D., Ashkin D. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – V. 157, N 6, Pt. 1. – P. 1871-1876.
23. Озерова Л.С. Вплив хіміопрофілактики та хіміотерапії на функціональний стан печінки у підлітків з різними проявами туберкульозної інтоксикації з урахуванням фенотипічних характеристик: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 1994. – 27 с.
24. Tsuyuguchi K., Amitani R., Matsumoto H. et al. A resected case of Mycobacterium szulgai pulmonary disease // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1998. – V. 2, N 3. – P. 258-260.
25. Fajino T., Hasegawa N., Soton R. et al. Attributable factors to the emergence of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis based on the observation of consecutive drug resistance test results // Kekkaku. – 1998. – V. 73, № 7. – P. 471-476.
26. Brande P. van de, Steenbergen M., Venvoort B. et al. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – V. 152, N 5, Pt 1. – P. 1705-1708.
27. Xing T., Chen G., Zhang G. Clinical and pathological analysis of liver injury resulting from rifampin and isoniazid // Chung Hua Ho Hsi Tsa Chih. – 1997. – V. 20, N 1. – P. 33-35.
28. Mitchell I., Wendon J., Fitt S., Williams R. Antituberculosis therapy and acute liver failure // Lancet. – 1995. – V. 345, N 8949. – P. 555-556.
29. Крутько В.С., Слабунов О.С., Потейко П.И., Жижко Л.И. Функция печени у больных туберкулезом лег-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ких и хроническим алкоголизмом // Пробл. туберкулёза. – 1990. – № 10. – С. 51-53.

30. Улькин А.В., Ариель Б.М., Нечаев В.В. Диагностика гепатопатий у больных туберкулёзом легких // Там же. – 1992. – № 7-8. – С. 15-18.

31. Kuroda F., Yagi T., Yamagishi F. et al. A case of pulmonary tuberculosis with acute renal failure caused by readministration of rifampicin // Kekkaku. – 1999. – V. 74, N 11. – P. 803-807.

32. Dossing M. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study // Tubercle a Lung Dis. – 1996. – V. 77, N 4. – P. 335-340.

33. Ключков А.Е. Імунологічні зсуви у хворих на хронічний токсико-алергічний гепатит на тлі туберкульозу легень та алкоголізму // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 74-76.

34. Ohno M., Yamaguchi I., Yamamoto I. et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2000. – V. 4, N 3. – P. 256-261.

35. Nolan C.M., Sandblom R.E., Thummel K.E. et al. Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis // Chest. – 1994. – V. 105, N 2. – P. 408-411.

36. Коржов В.И., Арсенюк О.А., Коржов М.В. О механизме токсического действия этионамида // Укр. пульмон. журнал. – 1999. – № 3. – С. 47-48.

37. Wada M., Yoshiama T., Ogata H. et al. Six-month chemotherapy (2 HRZS or E/4HRE) of new cases of pulmonary tuberculosis – six year experiences on its effectiveness, toxicity, and acceptability // Kekkaku. – 1999. – V. 74, N 4. – P. 353-360.

38. Ridzon R., Meador J., Maxwell P. et al. Asymptomatic hepatitis in person who received alternative preventive therapy with pirazinamide and ofloxacin // Clin. Infect. Dis. – 1997. – V. 124, N 6. – P. 1264-1265.

39. Козаков К.С., Садыков А.С., Ташпулатова Ф.К. и др. Ферментопатии печени и почек при побочных реакциях организма на противотуберкулёзные препараты // Клин. лаб. диагн. – 1994. – № 3. – С. 14-17.

40. Садовий І.С., Вдовиченко В.І., Подорожний О.П., Грицевич Р.І. Особливості лікування хворих на туберкульоз легень, які перехворіли вірусним гепатитом // Інфекційні хвороби (збірник робіт). – Львів, 1994. – Вип. І. – С. 17.

41. Калугин А.В., Колесникова Я.В., Журавлёва Л.Ю. и др. Случай успешного лечения токсического лекарственного гепатита у ребёнка с лекарственным менингоэнцефалитом // Анестезиол. и реаниматол. – 1998. – № 1. – С. 68-69.

42. Соколова Г.Б., Николаев В.П., Брауде В.И., Зия А.В. Медикаментозная профилактика поражений пече-

ни, обусловленных изониазидом и его метаболитами // Пробл. туберкулёза. – 1989. – № 5. – С. 36-40.

43. Межебовский В.Р. Эффективность лечения больных туберкулёзом легких с использованием гепатопротектора зиксорина // Там же. – 1990. – № 10. – С. 32-35.

44. Yew W.W., Lee J., Kwan S.Y. Tolerance of ofloxacin in the treatment of pulmonary tuberculosis in presence of hepatic dysfunction // Int. J. Clin. Pharm. Research. – 1992. – V. 12, N 4. – P. 173-178.

45. Bagneto G.F., Cesare E., Guilli S., Cucinotta D. Long-term treatment of pulmonary tuberculosis with ofloxacin in a subject with liver cirrosis // Monaldi Arch. Chest Dis. – 1995. – V. 50, N 4. – P. 279-281.

46. Yew W.W., Chau C.H., Wong P.C. et al. Ciprofloxacin in the management of pulmonary tuberculosis the face of hepatic dysfunction // Drugs Under Experimental and Clinical Research. – 1995. – V. 21, N 2. – P. 79-83.

47. Шманько В.В. Фармакопрофілактика та фармакотерапія селеновмісними сполуками експериментальних уражень печінки: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Київ, 1996. – 45 с.

48. Белианин И.И. Гемокарбоперфузия озонированным сорбентом в лечении больных прогрессирующим туберкулёзом лёгких в сочетании с гепатопротекторами // Пробл. туберкулёза. – 1993. – № 1. – С. 21-25.

49. Parola D., Dell'Orso D., Giovagnoli S. et al. Tollerabilità ed efficacia terapeutica della rifabutina nel trattamento della tubercolosi polmonare // Resenti Prog. Med. – 1999. – V. 90, N 5. – P. 254-257.

50. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Пустовой Ю.Г. Комбинированная фармакотерапия токсических гепатитов у больных туберкулёзом легких // Пробл. туберкулёза. – 1992. – № 5-6. – С. 30-31.

51. Стебельцов Д.В. Клініко-імунологічне обґрунтування використання ретинолу ацетату в комплексній хіміотерапії та хіміопротілактиці туберкульозу у підлітків: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 1996. – 22 с.

52. Панасюк А.В., Суслов Е.И., Пененко О.Р., Давыдова Р.С. Эффективность токоферол в комплексном лечении впервые выявленных больных туберкулёзом легких // Врачеб. дело. – 1986. – № 4. – С. 63-66.

53. Процик Л.М. Віддалені результати комбінованої хіміотерапії вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень в поєднанні з використанням деяких антиоксидантів та інгібіторів протеїназ // Укр. пульмон. журнал. – 1997. – № 3. – С. 48-49.

54. Гречін С.О. Лікування хворих на туберкульоз легень з ураженням печінки // Лікарська справа / Врачеб. дело. – 1996. – № 3-4. – С. 127-130.

55. Гелетій Н.М. Клініко-імунологічна ефективність комплексної хіміопротілактики туберкульозу у підлітків з підвищеним ризиком захворювання: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 1996. – 18 с.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

56. Панасюк В.О., Михальчук В.І. Корекція режимів комбінованої хіміотерапії дорослих хворих на деструктивний туберкульоз легень за допомогою флуоренізиду // Укр. пульмон. журнал. – 1997. – № 1. – С. 43-45.

57. Панасюк В.О. Ефективність лікування хронічних форм туберкульозу легень із застосуванням флуоренізиду: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 1998. – 16 с.

58. Галицкий Л.А., Барнаулов О.Д., Зарецкий Б.В. и др. Влияние фитотерапии на возможность предупреждения и устранения гепатотоксических реакций у больных туберкулезом легких, носителей маркеров вируса гепатита В // Пробл. туберкулеза. – 1997. – № 4. – С. 35-38.

59. Скакун Н.П., Табачук О.Е. Сравнительная гепатотоксичность изониазида, рифампицина и этамбутола // Там же. – 1991. – № 10. – С. 77-79.

60. Мельник В.М., Велецкий Ю.М. Причины неэффективного лечения хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень // Лікарська справа / Врачеб. дело. – 1999. – № 4. – С. 124-128.

61. Мельник В.П., Панасюк В.О., Клименко М.Т. та ін. Вивчення дії «Поліфітолу-1» на мікобактерії туберкульозу і його ефективності при хіміотерапії хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень // Матеріали наук.-практ. конф. (Київ, 29 квітня 1998 р.). – Київ, 1998. – С. 13-17.

62. Корнага С.І. Функція зовнішнього дихання при хіміотерапії хворих на інфільтративний туберкульоз легень: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2000. – 21 с.

© Барштейн Ю.А., 2001
УДК 61(091):737.23

Ю.А. Барштейн

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ В ПАМ'ЯТНИХ МЕДАЛЯХ*

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

Завершуючи розповідь про пам'ятні медалі, на яких зображено античних богів, пов'язаних з медициною, зупинимось на медалі, що присвячена Науково-дослідному інституту військової медицини Міністерства оборони колишнього СРСР (мал. 1). Бронзову медаль діаметром 60 мм викарбував Ленінградський монетний двір.

У верхній половині аверсу під п'ятикутною зіркою розміщений трирядковий напис «Институт военной медицины». У нижній – рельєфний щит із зображенням дещо стилізованої медичної емблеми, укомпонованої в модель атома як символа одного з сучасних напрямків розвитку військової медицини. На рівні верхнього краю щита ліворуч – дворядковий напис: «основан в 1969 г.», праворуч

– однорядковий: «МО СССР». Знизу кружко напис російською мовою: «научно-исследовательский».

У центрі реверсу зображена сидяча на п'єдесталі жіноча фігура (профільна, звернена праворуч) молодої жінки – богині Гігієї, з хітоном у складках, що спадає на нижню частину торсу. Гігієя правою рукою спирається на амфору, а в лівій піднятій руці, що обвита змією, тримає чашу з ліками. По колу напис латинською мовою: «PER ASPERA AD ASTRA» (Через терни до зірок). А можна і так: «Через труднощі до високої цілі».

Наших читачів не повинно дивувати те, що більшість медалей, про які йде мова, присвячені російським навчальним науковим медичним закладам. Протягом сторіч ці заклади пов'язані з видатними подіями в історії медицини, з найвидатнішими вченими та з вихованням тисяч українських медиків.

Продовжуючи розповідь про пам'ятні медалі, присвячені Санкт-Петербурзькій Військово-медичній академії – першому навчальному науковому медичному закладу, ми, порушуючи хронологію, наводимо пам'ятну медаль, присвячену 175-річчю академії. Як було обумовлено у попередній публікації, спочатку розповідалося про медалі, що містять зображення богів, пов'язаних з медициною (медаль, присвячена 200-річчю юві-



Мал. 1.

* – продовження, початок у № 4'2000 та № 1'2001.

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

лею академії, мал. 2). Медаль, виготовлену з алюмінію, діаметром 72 мм, створив А. Комшилов та викарбував ЛМД у 1974 р. У центрі аверсу медалі на тлі хмарного неба та з рельєфним зображенням дерев на передньому плані розміщено головний корпус академії з орденами на фронтоні, якими вона була нагороджена. По колу на невеликому підвищенні напис російською мовою: «Военно-медицинская ордена Ленина Краснознаменная академия им. С.М. Кирова. Основ. в 1798». Майже весь реверс займає ніби меморіальна дошка з 13-рядковим написом російською мовою прізвищ видатних всесвітньо-відомих учених, які в різні періоди історії академії були фундаторами і керівниками кафедр та клінік і зробили неocenений вклад у світову науку, зокрема медицину, і не тільки у військову: «Виллие Я.В., Пирогов Н.И., Сеченов И.М., Боткин С.П., Павлов И.П., Федоров С.П., Тонков В.П., Оппель В.А., Лебедев С.В., Воячек В.И., Орбели Л.А., Шамов В.Н., Павловский Е.Н., Аничков Н.Н., Леонардов Б.К., Куприянов П.А., Молчанов Н.С.». Ліворуч від славетних імен на рифленому тлі зображено ювілейну дату російською мовою в два рядки: «175 лет», праворуч – дещо стилізовану медичну емблему та під нею рік ювілею. Праворуч знизу кружно зображено лаврову гілку як символ урочистої події – ювілею.



Мал. 2.

Безумовно, внесок у медичну науку вищезгаданих вчених зробили різний і тому нелегко порівняти імена М.І. Пирогова, І.М. Сеченова, С.П. Боткіна та І.П. Павлова, які стали символами біологічної та медичної науки, з їх сусідами із вищезгаданого списку, але й їх внесок у науку беззаперечний.

Як вже зазначалося, серед перших у Росії в 1893 р. була заснована кафедра педіатрії у Військово-медичній академії, яку очолив відомий учений і письменник, професор Василь Маркович Флоринський. За фахом він був акушером-гінекологом, але в той же час був і педіатром, як і багато його колег за фахом наприкінці XIX сторіччя. У кінці життя він був попечителем Західносибірського навчального округу. Він, як і інші видатні вчені, був людиною широко освіченою та обдарованою, крім робіт з акушерства та гінекології, народної медицини, таких як: «Курс акушерства», «Исторический очерк чумных эпи-

демий в России», «Обзор трудов по акушерству и по частной патологии и терапии женских болезней», «Русские простонародные травники и лечебники; собрание медицинских рукописей XVI и XVII столетий», відомі його праці, присвячені стародавнім слов'янам, що стали результатом його участі в археологічних розкопках курганів Західного Сибіру: «Первобытные славяне по памятникам их доисторической жизни», а також такі історичні дослідження, як: «Дипломатическое собрание дел между Россией и Китайским государством с 1619 по 1792 гг.» та «Башкирия и башкиры».

Заснуванню вищезгаданої кафедри присвячено бронзову медаль діаметром 60 мм, яку створив О.Ф. Шамаев, про медалі якого мова йшла в попередніх номерах журналу (мал. 3). У центрі аверсу медалі, що викарбував Ленінградський монетний двір, розміщений майже анфас погрудний високорельєфний портрет засновника кафедри, професора В.М. Флоринського в цивільному одязі. На глядача дивиться добре, розумне, спокійне, повне гідності обличчя. Праворуч від портрету дата заснування кафедри: «1865». Кружно напис російською мовою: «В.М. Флоринский – основатель первой в России кафедры педиатрии». Край медалі має невисокий подвійний обідок.



Мал. 3.

У центрі реверсу розміщене рельєфне зображення фасаду головного корпусу академії, в якому ця кафедра знаходилась. Зверху – дворядковий напис російською мовою «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова». З боків – гілки лавру як символ урочистості, які знизу об'єднує стрічка з написом російською мовою: «Основана в 1798 году», а під нею однорядковий напис: «Ленинград». Медальне поле обрамляє невисокий подвійний обідок.

У 1893 р. була заснована при академії перша в Росії кафедра оториноларингології на чолі з відомим вченим, академіком, професором Миколою Петровичем Симановським. Цій події присвячена настільна пам'ятна бронзова медаль діаметром 60 мм, яку також створив О.Ф. Шамаев та виготовив ЛМД (мал. 4). У центрі аверсу зроблено напівпогрудний, високорельєфний портрет вченого у військовій формі з нагородами. Розумне, дещо суворе обличчя, з пильним поглядом очей крізь скельця

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

пенсне. Портрет виконаний тонко, достовірно. У центрі реверсу двоповерховий будинок клініки, в якій розміщена кафедра. Внутрішній обідок знизу переходить у стрічку зі складками, з однорядковим написом російською мовою: «Основана в 1893 году». Між внутрішнім та зовнішнім обідками напис: зверху – «Военно-медицинская академия», знизу – «первая в России кафедра оториноларингологии». Між написами невеликі зірочки. Над лівим плечем портретованого підпис медальєра «А. Шамаев», аббревіатура «ЛМД» та рік виготовлення медалі.

Микола Петрович Симановський – основоположник оториноларингології як самостійної науки в Росії. Йому належать фундаментальні дослідження хвороб мигдаликів, туберкульозу гортані. Він описав її новий м'яз і запропонував новий інструмент для розтину абсцесу мигдаликів – «ніж С».



Мал. 4.

У 1994 р. О.Ф. Шамаєв створив пам'ятну настільну бронзову медаль діаметром 60 мм, викарбовану ЛМД, присвячену видатному хірургу-травматологу, професору Г.І. Турнеру, ім'я якого в наш час носить Санкт-Петербурзький науково-дослідний інститут травматології та ортопедії (мал. 5).

Генріх Іванович Турнер – видатний російський хірург, ортопед, професор, заслужений діяч науки за часів СРСР, основоположник російської ортопедії, заснував у 1900 р.



Мал. 5.

відповідну самостійну кафедру. Крім цього він очолював науково-дослідний інститут того ж профілю.

У центрі аверсу медалі розміщений анфас високо-рельєфний погрудний портрет Г.І. Турнера у військово-му одязі з нагородами. Кружно напис: «Г.И. Турнер 1858-1941». У центрі реверсу зверху будинок клініки, на базі якої розміщена кафедра. Під ним – дворядковий напис російською мовою: «Кафедра военной», а кружно – «Военно-медицинская академия» та «травматологии и ортопедии».

Варта уваги медаль (у цьому випадку також порушений принцип хронологічного наведення матеріалу), присвячена 275-річчю Головного військового клінічного шпиталю ім. академіка М.Н. Бурденко, первістку російської медицини, заснованому 1707 р. Петром I ще до заснування першого навчального закладу – Військово-медичної академії (мал. 6).



Мал. 6.

Цю бронзову медаль діаметром 60 мм створив у 1984 р. медальєр А.В. Воронцов. У центрі аверсу медалі розміщений головний корпус шпиталю в досить високому рельєфі. Над ним ордени, якими шпиталь було нагороджено. Під зображенням будинку – дати, ліворуч – заснування «1707», праворуч – ювілею «1982». У нижній частині медального поля оригінальний витончений рельєфний картуш з п'ятирядковим написом російською мовою: «275 лет Главному военному клиническому госпиталю им. академика Н.Н. Бурденко». Під написом – медична емблема. Реверс медалі вельми витончений. Усе медальне поле займає шестирядковий напис, виконаний вишуканим, стилізованим під XVIII сторіччя шрифтом: «Госпиталь – первенец отечественной медицины, основан Петром I в 1707 г.». Ліворуч розміщено виконаний у вигляді латинської літери «L» рослинний орнамент.

(Далі буде).

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

© Козько В.М., Михайлов Б.В., Каніщев А.В., Нікітіна Н.О., 2001
УДК 616.36-002-022:615.851

В.М. Козько, Б.В. Михайлов, А.В. Каніщев, Н.О. Нікітіна **ПРИНЦИПИ ОРГАНІЗАЦІЇ ПСИХОЛОГІЧНОЇ** **ТА ПСИХОТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА** **ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ**

Харківський державний медичний університет,
Харківська медична академія післядипломної освіти

Інфекційна лікарня за своєю організацією та особливостями контингенту хворих якісно відрізняється від усіх інших лікувальних закладів, передусім внаслідок контагіозності інфекційних захворювань. Найбільшу частину від госпіталізованих в інфекційний стаціонар пацієнтів складають хворі на вірусні гепатити (ВГ). Не зважаючи на тенденцію до збільшення питомої частки хворих на ВГ, що лікуються амбулаторно, найчастіше ВГ вимагає стаціонарного лікування – як з клінічних, так і з епідеміологічних міркувань.

Більшість хворих на ВГ становлять особи молодого віку. Крім того, хвороба триває відносно короткочасно; переважають легкі форми її перебігу. У багатьох випадках відновлення самопочуття передують клінічному одужанню [1]. Усе це обумовлює певну специфіку психологічних труднощів, з якими все частіше доводиться стикатися лікарю-інфекціоністу при лікуванні хворих на ВГ.

Досить поширеними явищами є різноманітні варіанти неадекватного ставлення пацієнтів до своєї хвороби та до лікування. Іноді при цьому спостерігаються невротичні реакції, схильність до перебільшення тяжкості хвороби, побоювання через її «заразність». Але більш поширеною є зворотна картина – недооцінка небезпеки хвороби, відмова від терапії та від перебування в стаціонарі. Мають місце і досить своєрідні погляди пацієнтів на лікування – впевненість щодо необхідності якомога більшого застосування медикаментів [2] або, навпаки, – думки про нібито згубну побічну дію деяких ліків. У будь-якому випадку, коли сприйняття хворим ситуації, пов'язаної з хворобою, не відповідає реальності, існує загроза порозумінню між лікарем і пацієнтом, що, зрештою, негативно впливає на повноту лікування та підвищує ризик виникнення ускладнень і несприятливих вислідів.

Дослідження поведінкових і психологічних змін у хворих на ВГ, що проводилось нами в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова, дозволило викласти деякі міркування з приводу вирішення цих питань.

Ми вважаємо, що в гепатитних відділеннях інфекційної лікарні існують перманентна необхідність у психологічному «забезпеченні» лікувального процесу і потреба в здійсненні кваліфікованої психокорекційної роботи. Відмова хворих від певних терапевтичних і діагностичних заходів, порушення лікувального режиму, різноманітні конфліктні ситуації у відділенні – це далеко не повний перелік проблем, вирішення яких потребує професійного підходу. Особливої уваги потребують особи з психічними та поведінковими порушеннями внаслідок вживання психоактивних речовин, питома вага яких серед хворих на ВГ в останній час значно зросла.

Однак, не зважаючи на це, в практичній роботі інфекціоніста психологічні фактори лікувальної роботи досі здаються малосуттєвими. У той же час компетенцією психіатра-консультанта в інфекційній лікарні традиційно були лише гострі психотичні стани. Як наслідок, межові психічні порушення, а також широкий спектр психологічних реакцій пацієнта на хворобу найчастіше залишаються поза увагою клініцистів.

Яким же чином має здійснюватись консультативна психологічна допомога в інфекційній лікарні? На нашу думку, в стаціонарах із значною кількістю хворих на ВГ є необхідність у впровадженні штатної посади медичного психолога або психотерапевта (при здійсненні планової консультативної роботи доведеться мати справу переважно з доклінічними розладами психічної сфери і застосовувати майже виключно психотерапевтичні засоби корекції цих розладів).

Найбільшою частиною консультативної роботи має бути надання порад і рекомендацій лікарям-інфекціоністам щодо побудови тактики ведення «проблемних» в психологічному плані хворих. У тих випадках, коли наявні поведінкові реакції змістовно пов'язані із захворюванням на ВГ та із ситуацією лікування (наприклад, підвищене занепокоєння через можливі наслідки або, навпаки, відмова від лікування після зникнення жовтяниці та покращання самопочуття), інфекціоніст повинен проводити психокорекційні за-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ходи самостійно. Консультативна допомога психотерапевта або психолога в такому разі має здійснюватись непрямым способом, за принципом нагляду (супервізії).

Консультант повинен працювати з хворим безпосередньо лише в тій ситуації, коли психічний розлад (передусім, порушення невротичного рівня) носить характер супутньої психоневрологічної патології; до цього ж має бути позитивна настанова пацієнта на проведення психологічного консультування. Але і в таких випадках терапевтичним завданням консультанта має бути не стільки лікування власне психічного розладу і тим більше не довгострокові психотерапевтичні заходи, а допомога хворому завершити найважливіше на даний момент – лікування інфекційного захворювання та протистояти перешкодам, які на цьому шляху можуть бути спричинені психологічними і поведінковими порушеннями.

Таким чином, слід підкреслити основну мету психокорекційних заходів у гепатитних відділеннях – це максимальне сприяння лікуванню основного (інфекційного) захворювання, першочергове виявлення та корекція саме тих розладів, які ставлять під загрозу адекватність позиції хворого щодо лікування й дотримання дієтично-режимних обмежень.

Треба зазначити, що в разі виникнення психотичних розладів у хворих психотерапевт також може своєчасно

їх розпізнати (у ході рутинної консультативної роботи) і поставити питання про необхідність госпіталізації в психіатричний стаціонар.

Отже, необхідність забезпечення в гепатитних відділеннях психологічної та психотерапевтичної допомоги професійного рівня є очевидною. І це має не тільки розв'язати широку низку практичних повсякденних питань, але й сприятиме розвитку інтегративного, системного підходу [3], який стає дедалі необхіднішим у широкій мережі загальносоматичних лікувальних закладів.

Література

1. Андрейчин М.А. Вопросы деонтологии в работе инфекциониста // Терапевт. архив. – 1984. – Т. 56, № 9. – С. 112-114.
2. Шкурба А.В. Деякі питання тактики лікування хворих на вірусні гепатити // Актуальні питання клінічної інфектології: Матеріали V з'їзду інфекціоністів України. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – С. 81.
3. Раас Б.К. Консультативная психиатрия: вклад психиатрии в диагностику и лечение пациентов больницы общего профиля // Социальная и клиническая психиатрия. – 1997. – Т. 7, № 2. – С. 42-46.

© Руденко А.О., Муравська Л.В., Сидорова Ж.П., Пархоμεць Б.А., 2001
УДК 616.831.9-002-022-06:616.831.71-002.32

А.О. Руденко, Л.В. Муравська, Ж.П. Сидорова, Б.А. Пархоμεць **ВИПАДОК ВІРУСНО-БАКТЕРІЙНОГО МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТУ,** **УСКЛАДНЕНОГО АБСЦЕДУВАННЯМ ЛІВОЇ ГЕМІСФЕРИ** **МОЗОЧКА**

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України

Проблема вірусно-бактерійних і бактерійних менінгоенцефалітів є однією з найважливіших у практиці охорони здоров'я, бо ці захворювання характеризуються тяжким перебігом з розвитком набряку-набухання мозку, поліорганної недостатності та інших ускладнень, а також несприятливими вислідами. Летальність при бактерійних менінгоенцефалітах сягає 15-20 % [1].

У зв'язку з гострим розвитком хвороби та тяжким станом хворих етіотропне лікування повинно бути активним і безпечним для пацієнта. Для одержання терапевтичного ефекту антибактерійні препарати повинні призначати-

ся у високих дозах, бо мікроорганізми стають все більш стійкими до традиційних антибіотиків [2, 3].

Багато уваги приділяється удосконаленню лікування вірусно-бактерійних менінгоенцефалітів за допомогою імунокоректорів, препаратів інтерферону та їх індукторів [4-6]. У цьому плані певний інтерес має наше спостереження за хворим на вірусно-бактерійний менінгоенцефаліт, ускладнений абсцедуванням лівої гемісфери мозочка.

Хворий 3., 39 років, історія хвороби № 487, доставлений у клініку ускладнених форм грипу, ГРЗ і нейроінфекцій 1.06.2000 р. на 7-й день захворювання зі скаргами на висо-

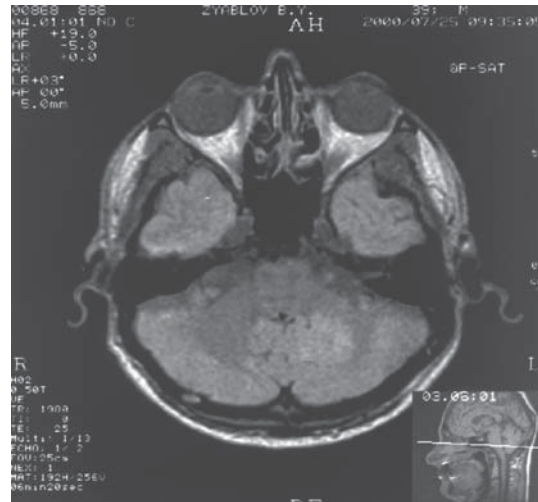
КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ку лихоманку, сильний біль голови розповсюдженого характеру, який підсилюється при зміні положення в ліжку, нудоту, блювоту, запаморочення, загальну слабкість. Захворів 25.05.2000 р., коли з'явилися біль голови, нудота, блювота, підвищилась температура тіла до високих цифр; до лікаря не звертався, приймав жарознижуючі та знеболювальні препарати. 1.06. викликав швидку допомогу, якою з діагнозом «менінгоенцефаліт» доставлений в клініку. В анамнезі життя – з 26.09. до 8.10.98 р. хворий лікувався консервативно з приводу абсцесу нирок. При об'єктивному обстеженні виявлені ригідність потиличних м'язів, симптоми Керніга, Брудзинського, горизонтальний ністагм, девіація язика вправо, непопадання при пальце-носовій пробі, тремор рук, повік. На шкірі багато елементів герпетичної висипки (Herpes zoster) справа на рівні спинальних сегментів Th₁₁-L₁, які супроводжуються болем та свербінням. При спинномозковій пункції ліквор витікав під високим тиском, цитоз 106 в 1 мкл (лімфоцити 50 %, нейтрофіли 50 %), білок 0,49 г/л, цукор 1,9 ммоль/л. Бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження ліквору дало від'ємні результати. В мазку з ротоглотки виявлено епідермальний стафілокок. У крові: гемоглобін 146 г/л, лейкоцити 14,1 Г/л, еоз. 2 %, п. 4 %, с. 72 %, л. 19 %, м. 3 %, ШОЕ 18 мм/год. Аналіз сечі в нормі. Загальний білок крові 78,0 г/л, альбуміни 51,9 %, глобуліни: α_1 6,5 %, α_2 14,2 %, α 13,7 %, β 13,7 %. Беручи до уваги наявність оперізувального герпесу, епідермального стафілококу в ротоглотці, картину ліквору, лейкоцитоз і зсув вліво в периферичній крові, встановлено діагноз «менінгоенцефаліт вірусно-бактерійної етіології». Хворому призначено: цефотаксим по 1 г тричі на день внутрішньом'язово; ністатин по 500 мг тричі на день; внутрішньовенно крапельно на фізіологічному розчині натрію хлориду 200,0 – ноотропіл 10,0, дексазон 4 мг, розчин аскорбінової кислоти 5 % 5,0, розчин димедролу 1 % 1,0, розчин еуфіліну 2,4 % 10,0, фуросемід 2,0; маніт 200,0; актовегін 10,0 внутрішньовенно на фізіологічному розчині до 150 мл; циклоферон по 2 ампули 1 раз на добу внутрішньом'язово.

Лікування проводилось протягом двох тижнів. Температура нормалізувалася, біль голови пройшов, але залишались слабкість, запаморочення, ригідність потиличних м'язів, ністагм, мимоподання при пальце-носовій пробі, наростали розлади координації. Погіршала картина білкового дзеркала – знизився вміст альбумінів до 38,4 % при загальному білку 70,0 г/л, підвищились α -глобуліни до 28,4 %, α , дорівнювали 7,5 %, α_2 12,1 %, β 13,6 %. При контрольній спинномозковій пункції цитоз 7 в 1 мкл (лімфоцити), білок 0,49 г/л.

У зв'язку з незначною позитивною динамікою хворому призначена ядерно-магнітно-резонансна томографія (ЯМРТ) головного мозку, яка проведена 13.06. На ЯМРТ в лівій гемисфері мозочка, розповсюджуючись на черв'я та довгастий мозок, визначено округлої форми вогнище з відносно чіткими контурами в T₂Wі, неоднорідно високоінтенсивного МР-сигналу в T₂Wі та переважно гіпоінтенсивного в T₁Wі. Мав

місце перифокальний набряк лівої гемисфери мозочка шириною до 1,2 см. Розміри об'ємного утворення 3,7x2,2x4 см, IV шлуночок компресований, зміщений вправо (мал. 1).



Мал. 1.

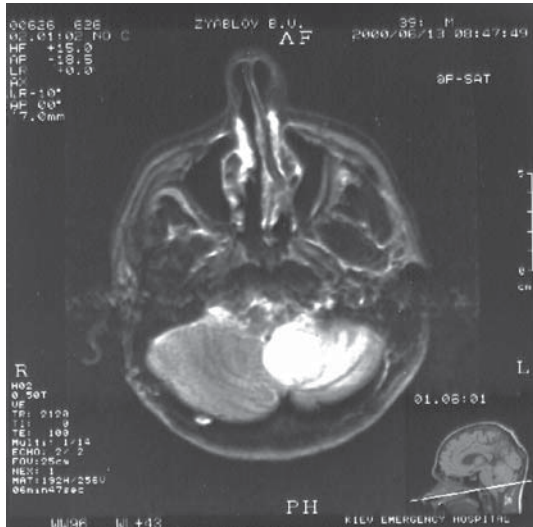
За даними АКТ і ЯМРТ, хворому з приводу абсцесу мозочка в НДІ нейрохірургії запропоновано оперативне втручання, від якого хворий відмовився.

Продовжено консервативне лікування з підсиленням антибіотикотерапії. Цефотаксим відмінено. Хворому призначено роцефін по 1 г двічі на добу, абактал по 400 мг двічі на добу внутрішньовенно крапельно на 250 мл розчину глюкози, метрогил по 200 мг двічі на добу внутрішньовенно крапельно. Підсилено також противірусну терапію призначенням вальтрекса по 500 мг тричі на день. Крім того, хворий отримувал неогемодез, диоксидин 1 % розчин внутрішньовенно крапельно (1 ампула на 200 мл 5 % розчину глюкози); глюконат кальцію, лідазу, циннаризин, дозу дексазону було підвищено до 8 мг щодня на 16 днів, пізніше по 4 мг протягом 14 днів.

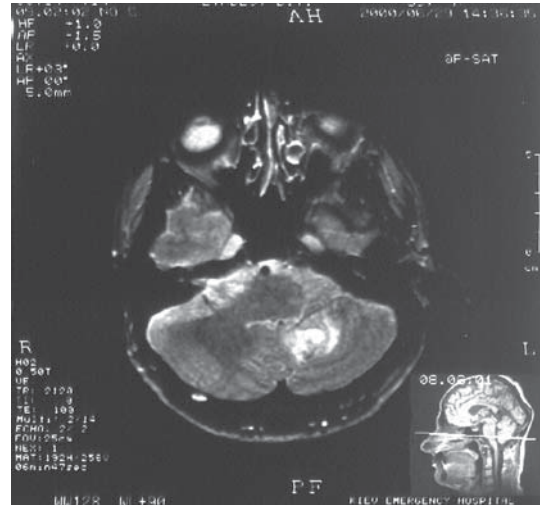
29.06. проведена ЯМРТ. Порівняно з попереднім дослідженням розміри вогнища значно зменшились і склали 1,2 см в діаметрі, зона набряку зменшилась до 0,4-0,5 см, IV шлуночок не здавлений і не зміщений. Висновок: виражена позитивна динаміка процесу. Вогнищевий енцефаліт передньо-нижнього відділу лівої гемисфери мозочка (мал. 2).

Призначена терапія продовжувалась до контрольної ЯМРТ. На ЯМРТ від 25.07.2000 р. у лівій гемисфері мозочка визначається хмароподібне вогнище без ознак об'ємної дії на навколишню мозкову речовину, що обумовлено перенесеним запальним процесом (мал. 3).

Хворий скарг не мав. Неврологічні симптоми, виявлені раніше, регресували. Показники картини периферичної крові та білкового дзеркала нормалізувались. Хворий виписаний в задовільному стані 28.07.2000 р.



Мал. 2.



Мал. 3.

Таким чином, раціональна етіотропна терапія при вірусно-бактерійному менінгоенцефаліті виявилась ефективною, що дозволило вилікувати абсцес лівої гемісфери мозочка консервативним шляхом, без оперативного втручання.

Література

1. Карлов В.А. Терапия нервных болезней. – М.: Медицина, 1987. – 512 с.
2. Дютей И. Изменение резистентности бактерий к антибиотикам бета-лактамам и пути её преодоления // Антибиотики и химиотерапия. – 1992. – Т. 37, № 9. – С. 14-16.

3. Вильямс Д. Резистентность к бета-лактамам препаратов // Там же. – 1997. – Т. 42, № 10. – С. 5-9.

4. Луцик Б.Д., Кит И.Е., Токарев В.П. Прогнозирование исходов и коррекция лечения бактериальных менингитов с использованием иммунологического мониторинга // Терапевт. архив. – 1990. – № 11. – С. 19-22.

5. Заплотная А.А. Состояние клеточного иммунитета при вирусных, серозных и менингококковых менингитах // Журн. неврол. и психиатр. – 1992. – № 2. – С. 39-41.

6. Крижанська М.О., Луцик Б.Д., Крижанська А.М. Клініко-імунотропна характеристика пневмококкового менингіту // Інфекційні хвороби. – 1994. – № 1. – С. 47-48.

© Плештіс С.А., Черняєва О.С., Чітакова А.Е., 2001
УДК 616.98:578.831.21-053.31-07

С.А. Плештіс, О.С. Черняєва, А.Е. Чітакова

КІРУДИТИНИ ВІКОМ 2 ТИЖНІ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Кір у новонароджених і дітей перших місяців життя трапляється дуже рідко, що пояснюється передачею їм антитіл від матері. У літературі є лише поодинокі повідомлення про це захворювання у новонароджених. У зв'язку з цим наводимо спостереження за дитиною, що хворіла на кір у період новонародженості.

Катя І., народилася 30 січня від першої вагітності своєчасно. При народженні маса тіла 3800 г, довжина тіла 52 см.

З пологового будинку виписана на 12-й день життя під спостереження дільничного педіатра у задовільному стані як контактна на кір з матір'ю.

Епідеміологічним обстеженням встановлено, що мати дитини захворіла на кір 4 лютого, а за 3 тиж. до хвороби була у контакті з племінником, що хворів на кір. Плямисто-папульозна висипка у матері на обличчі з'явилась 8 лютого, а 10 лютого вона була переведена на лікування в інфекцій-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

ний стаціонар з діагнозом кір. Матері 19 років. Алергічних реакцій та захворювань не було. На кір не хворіла і щеплення проти кору не отримувала. Ця вагітність і пологи перебігали нормально.

13 лютого (на 15-й день життя дитини) батько помітив висипку на обличчі дівчинки. Наступного дня висипка поширилась на шкіру тулуба і рук, а потім – на шкіру ніг. Температура тіла становила 38,2 °С. Катаральних явищ з боку верхніх дихальних шляхів до появи висипки (зі слів батька) не було. На 17-й день життя немовля госпіталізували у дитячу інфекційну клінічну лікарню. Температура тіла 37,8 °С була тільки при госпіталізації. Непокоїли рідкий сухий кашель, гнійні виділення з очей. Лице пастозне. З носа мізерні слизисті виділення. На шкірі обличчя, тулуба та кінцівок помітна крупна плямисто-папульозна, місцями зливна висипка на гіперемованому тлі (катар шкіри новонароджених). На слизовій оболонці щік, губ були плями Філатова-Копліка. 17 лютого відзначено згасання висипки на обличчі, 18 лютого – явищ пігментації. За весь час спостереження у стаціонарі не виявлено змін з боку внутрішніх органів.

Наявність у дитини контакту на кір з хворою матір'ю, катаральних симптомів з боку верхніх дихальних шляхів, пастозності обличчя, плям Філатова-Копліка, етапності появи плямисто-папульозної висипки та її згасання дозволили виставити діагноз кору.

У клініці проведено лікування пеніциліном по 100 000 ОД 4 рази на день внутрішньом'язово, туалет очей, порожнини рота і шкіри, перорально дитина одержувала вітамін С і глюконат кальцію.

20 лютого у задовільному стані дівчинка виписана додому під спостереження дільничного педіатра.

У катамнезі тривалість спостереження склала 5 років. Дівчинка психічно та фізично розвивається відповідно до віку. Хворіла на бронхіт у віці 2 років. На момент огляду здорова.

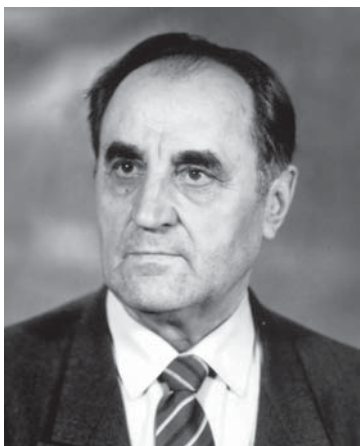
Таким чином, наше спостереження свідчить про внутрішньоутробне інфікування плоду вірусом кору з наступним розвитком типової картини кору у період новонародженості. Особливістю перебігу кору у цьому періоді є те, що плямисто-папульозна висипка з'являється на гіперемованому тлі (катар шкіри новонароджених).

© Колектив авторів, 2001
УДК 616.9(092)

ПАМ'ЯТІ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО— КОСТЯНТИНА МИХАЙЛОВИЧА СИНЯКА

25 квітня 2001 року пішов з життя відомий вчений, невтомний працівник, палкий патріот України, доктор медичних наук, професор Синяк Костянтин Михайлович. Він народився 24 травня 1924 р. на Житомирщині в с. Ходорівка Новоград-Волинського району в багатодітній українській селянській сім'ї. Після закінчення 7 класів сільської школи вступив у 1940 р. до Житомирського фармацевтичного технікуму.

Ішов 1941 рік. Студент Синяк проходив виробничу практику в районній аптеці м. Довбиш Житомирської області, де й застала його війна. Юнаком 1942 р. він приєднався до підпільного руху боротьби з німецько-фашистськими загарбниками, а потім потрапив у парти-



занський загін. Разом зі своїми товаришами-партизанами став на захист рідної землі, свого народу. У партизанських загонах виконував складні бойові завдання, пов'язані з виводом з ладу залізничних шляхів і знищенням німецько-фашистських угруповань. Його партизанський шлях переважно пролягав на теренах Житомирської, Рівненської і Волинської областей.

Відразу після закінчення війни поступив на навчання до Львівського медичного інституту на лікувальний факультет. Львівське середовище, знайомство з патріотично налаштованою західноукраїнською інтелігенцією формували його патріотичне виховання, любов до України, до рідної землі. За його словами, він був перетворений з безбатченка в послідовного, щирого українця.

Після закінчення з відзнакою Львівського медичного інституту був направлений на роботу в Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни. Саме тут Костянтин Михайлович зустрів чудову людину, талановитого, знаного у всьому світі вченого Г.С. Мосінга, який став його першим учителем. Під його керівництвом К.М. Синяк у 1955 р. виконав і захистив дисертацію з проблеми висипного тифу. В той час у країнах Європи і в Ра-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

дяньському Союзі почала розвиватися вірусологія. З великим ентузіазмом молодий вчений К.М. Синяк береться за справу створення в інституті наукової вірусологічної лабораторії і організацію мережі практичних вірусологічних лабораторій у західному регіоні України. Згодом створена ним вірусологічна лабораторія стала Українським науково-методичним центром з питань специфічної профілактики поліомієліту. Величезну роботу, спрямовану на подолання поліомієліту, яку провели радянські вчені, в тому числі й К.М. Синяк, було високо оцінено американською службою охорони здоров'я під час зустрічі у США групи вчених, у якій був і Костянтин Михайлович як один з провідних вчених у цій галузі науки. Професор К.М. Синяк у той час виїжджав у багато країн світу для обміну досвідом і надання практичної допомоги у боротьбі з поліомієлітом, тобто брав безпосередню активну участь у вирішенні цієї глобальної проблеми.

У 1964 р. К.М. Синяк захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Темою дисертації була проблема специфічної профілактики поліомієліту.

Життєвий шлях професора К.М. Синяка склався так, що він працював у багатьох науково-дослідних установах на різних посадах. Він був призначений директором Ужгородського науково-дослідного інституту епідеміології, мікробіології та гігієни. Потім працював у Москві в Інституті поліомієліту і вірусних енцефалітів, де був заступником директора з наукової роботи виробничого сектора. У цьому науковому закладі він успішно працював з видатним вченим академіком М.П. Чумаковим над створенням нових антивірусних препаратів діагностичного і лікувального призначення. Наприкінці 60-х років К.М. Синяк одержав запрошення на роботу в Стокгольмський міжнародний інститут мирних досліджень. Основним завданням інституту була творча співпраця вчених різних країн не тільки в боротьбі з інфекційними хворобами, а й в об'єднанні зусиль для заборони застосування біологічної зброї. Підсумком цієї роботи було розроблення Протоколу про заборону біологічної зброї, який був переданий Генеральному секретарю ООН. Під час роботи в Стокгольмі йому довелося побувати у службових відрядженнях у багатьох країнах світу, брати участь у міжнародних місіях, симпозиумах Міжнародної федерації вчених у боротьбі за мир, Пагуошських конференціях, де збиралися найбільші інтелектуали та миротворці світу.

Після повернення зі Стокгольму К.М. Синяк був запрошений у Київський науково-дослідний інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського на посаду заступника директора з наукової роботи і за сумісництвом головним епідеміологом МОЗ України. Працюючи в інституті, він створив лабораторію газової хроматографії та спектрального аналізу, що на той час було

новим словом у науці, а також виконав низку фундаментальних праць з використанням цих методів досліджень.

Останні роки свого життя професор К.М. Синяк присвятив науково-педагогічній діяльності як завідувач, а потім професор кафедри епідеміології Київської медичної академії післядипломної освіти лікарів ім. П.Л. Шупика. На кафедрі була виконана фундаментальна праця з картографування території України за ризиком зараження інфекційними та інвазійними хворобами залежно від агрохімічної характеристики ґрунтів та інших чинників довкілля. Ця робота одержала позитивний відгук Міністерства цивільної оборони і Географічного товариства колишнього Радянського Союзу з відповідними пропозиціями проведення подібної роботи на території інших республік. До здобутків кафедри, яку очолював К.М. Синяк, можна віднести видання трьох підручників епідеміології – для курсантів післядипломної освіти, студентів медичних університетів, середніх медичних працівників.

На всіх посадах у науково-дослідних установах Костянтин Михайлович не поривав з практичною епідеміологією. Він доклав багато зусиль, щоб подолати епідемічне поширення висипного тифу, поліомієліту, з успіхом вирішував проблему нейровірусних, гострих респіраторних і кишкових інфекцій. Професор К.М. Синяк працював у п'яти науково-дослідних і кадрових установах, в яких залишив помітний науковий слід. На його рахунку – 3 підручники з епідеміології, 11 монографій, близько 350 наукових праць, майже половина з яких опублікована в міжнародних академічних виданнях. У нього багато учнів, які зобов'язані йому здобуттям фундаментальних знань з епідеміології, а також наукових ступенів кандидатів і докторів наук. Він не тільки відомий вчений, а й активний громадський діяч. Багато років працював у Президії Української Ради Миру, де спілкувався з такими видатними особистостями, як першим президентом незалежної України Л.М. Кравчуком, відомим письменником О. Гончаром та іншими інтелектуалами і патріотами України, які надихали його на нові зусилля заради розбудови Української незалежної держави. У своїй автобіографічній сповіді в книзі «Мій шлях в житті та епідеміології» він пише: «Моє життєве кредо можна визначити коротко і чітко – я українець за походженням та епідеміолог за покликанням, і ніколи не зраджував ні першому, ні другому».

І ще. Він багато подорожував по світу і, усвідомлюючи, що в дорозі все може статися, завжди боявся лише одного – бути похованим у чужій землі. На превеликий жаль, Костянтин Михайлович вже пішов від нас назавжди. Доля розпорядилась так, що він похований у рідній землі, в серці України – святому місті Києві, на Байковому цвинтарі поруч з видатними політиками, діячами науки і культури.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Професор К.М. Синяк був неординарною особистістю: видатним вченим, активним громадським діячем, принциповою і чесною людиною, вимогливим передусім

до себе. Пам'ять про нього збережеться в його громадських справах, наукових працях, у серцях тих, хто в житті йшов з ним поруч.

*Працівники Київської медичної академії
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
Інституту епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського АМН України,
Редколегія журналу «Інфекційні хвороби».*

© Вашеv Є.А., 2001
УДК 616.99.061.3

П'ЯТИЙЗ'ІЗДПАЗИТОЦЕНОЛОГІВУКРАЇНИ

5–6 квітня 2001 р. у м. Харків на базах Харківського державного медичного університету (ХДМУ) і Харківського зооветеринарного інституту (ХЗВІ) відбувся V з'їзд паразитоценологів України.

З'їзд паразитоценологів України з міжнародною участю є другим форумом, що проходив у Харкові.

Становлення науки паразитоценології і наукового товариства паразитоценологів України пов'язано з ім'ям патріарха зоологічної й паразитологічної науки, найстарішого члена НАН України, лауреата Державної премії України Олександра Прокоповича Маркевича.

Концепція паразитоценології вперше порушила питання про інтеграцію декількох фундаментальних і прикладних дисциплін (вірусологія, медична й ветеринарна мікробіологія, загальна біологія, медична паразитологія, зоопаразитологія, мікологія, фітопаразитологія та інші), питання про синтез емпіричних теорій, які містяться у кожній з них, питання про будівництво нової інтегральної паразитології, що базувалася б на сучасній більш досконалій методологічній та інструментальній основі.

Відкрив з'їзд проректор із навчальної роботи ХДМУ академік М.В. Кривоносов. У роботі з'їзду взяли участь 145 делегатів, провідні вчені України та країн СНД: акад. І.О. Бакулов, проф. В.Ф. Нікітін, А.В. Бочарніков (Росія), Г.Є. Гончарук (Молдова), Г.Е. Толстой, А.В. Герасимчук (Білорусь), зав. відділом медичної паразитології Українського центру держсанепідегляду МОЗ України Т.М. Павліковська, Головний державний інспектор ветеринарної медицини України П.І. Вербицький, ректор ХДМУ акад. А.Я. Циганенко, ректор ХЗВІ член-кор. УААН В.А. Головкин, головний державний інспектор ветеринарної медицини Харківської області В.В. Льоля, головний державний лікар Харківської облСЕС І.С. Кратенко і зав. відділом паразитології М.А. Квитко.

На пленарних засіданнях були заслухані доповіді головних фахівців і провідних учених: П.І. Вербицький

«Епізоотична ситуація в Україні і задачі паразитоценології»; Т.М. Павліковська, Л.М. Мухарська «Про стан захворюваності паразитарними хворобами в Україні та заходи його покращення»; акад. В.М. Апатенко «Паразитологія на межі тисячоліть»; А.Я. Циганенко і співавт. «Вивчення протимікробних властивостей олії чайного дерева в дослідках *in vitro*»; Р.Г. Лукшина, Е.І. Федоров «Гельмінтозоозонози як проблема для України в сучасних умовах»; А.В. Самсонов «Теорія Л.В. Громашевського про механізм передачі збудників та її розвиток на сучасному етапі»; І.С. Кратенко, М.А. Квитко «Епідситуація і організація заходів щодо боротьби з малярією»; В.В. Льоля «Шляхи вирішення проблеми заразних хвороб у Харківській області» та ін. доповіді.

На двох пленарних засіданнях і в роботі секцій (п'ять) заслухані й обговорені 68 доповідей, присвячених фундаментальним і прикладним проблемам паразитоценології. У них висвітлені досягнуті результати і висунуті задачі на перспективу, визначені зв'язки науки з практикою, намічені напрямки рішення методологічних основ паразитоценології. Керівники секційних засідань (В.М. Козько, С.В. Кузнецов, Р.Г. Лукшина, В.Ф. Галат, О.І. Толстова, І.А. Машкей) підкреслили, що в доповідях велика увага приділена питанням етіології, патогенезу, діагностики паразитоценозів людини, тварин, птахів та ін.; питанням імунітету, імунопрофілактики і лікування паразитоценозів (асоційовані та асоціативні хвороби).

Відзначено появу нової рубрики «Екологічна паразитоценологія». З цієї проблемою пов'язана значна частина повідомлень, спрямованих на вирішення екологічних завдань, виховання біоцентричного мислення, дбайливого ставлення до навколишнього середовища.

З'їзд паразитоценологів об'єднав вірусологів, мікробіологів, зоопаразитологів, фітопатологів, мікологів і фахівців, які працюють у сферах медицини, ветеринарії і загальної біології.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Учасники з'їзду щиро поздоровили президента Наукового товариства паразитологів України і президента Міжнародної асоціації паразитологів, академіка АН вищої школи України і академіка Міжнародної академії наук вищої школи Володимира Максимовича Апатенка з 70-річчям з дня народження і побажали йому доброго здоров'я, подальших творчих успіхів. Делегати прийняли резолюцію з'їзду, обрали президію наукового товариства паразитологів України.

З'їзд постановив:

1. Роботу наукового товариства паразитологів України визнати задовільною. Зусиллями товариства були проведені міжз'їздовські конференції, представлені доповіді від товариства паразитологів України на міжнародних форумах, які відбулися в містах Санкт-Петербурзі, Будапешті, Парижі та на форумі, який проходив у Японії.

2. Подальшу увагу приділяти теоретичним розробкам, фундаментальним паразитологічним дослідженням і всіляко підтримувати таку направленість наукових робіт у практиці.

3. Продовжувати застосування традиційних методик діагностики, лікування і профілактики, розробку та впровадження нових методик, освоєння та розробку нових біотехнологій, сучасних технічних засобів, спрямованих

на удосконалення профілактики та лікування паразитозів людини, тварин та ін.

4. Поширювати пріоритетні паразитологічні розробки, які легко реалізуються в умовах практичної діяльності фахівців медичної, ветеринарної та іншої спрямованості.

5. Відмітити видатні заслуги академіка В.М. Апатенка, який є найактивнішим у ряду засновників нового напрямку науки паразитології.

6. Вважати доцільним внесення змін до Закону про інфекційні хвороби з урахуванням нових уявлень про етіологію та патогенез заразних хвороб, для чого створити ініціативну групу на чолі з Т.М. Павліковською та П.І. Вербицьким – працівниками відділу санепіднагляду МОЗ України і Департаменту ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України.

Матеріали з'їзду опубліковані в збірнику наукових праць: «Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини (Ветеринарні науки)». – Харків: РВВ ХЗВІ, 2001. – Вип. 7(31). – 340 с.

*Віце-президент Наукового товариства
паразитологів України
проф. Є.А. Вашев (м. Харків).*

© Живиця Л.В., Малий В.П., 2001
УДК 616.36(063)

ШОСТАРОСІЙСЬКА КОНФЕРЕНЦІЯ «ГЕПАТОЛОГІЯ СЬОГОДНІ» (Москва, 20-23 березня 2001 року)

У Москві відбулася VI Російська конференція з міжнародною участю «Гепатологія сьогодні», організована під егідою Російської гастроентерологічної асоціації і товариства з вивчення печінки (під головуванням президента Асоціації, академіка РАМН, проф. В.Т. Івашкіна).

У роботі конференції брали участь вчені Росії, Німеччини, Франції, Югославії, Іспанії, Вірменії, Білорусі, Казахстану, Киргизстану, Туркменістану, України та інших держав СНД. Була представлена продукція 14 іноземних і 3 російських фармацевтичних фірм, що виробляють препарати для лікування хворих з ураженням печінки та гастроентерологічною патологією.

Робота конференції тривала 4 дні, протягом яких було проведено 11 засідань, 8 оглядових лекцій, заслухано 55 доповідей, представлено 9 клінічних спостережень і 13 стендових доповідей. Проведено 2 симпозиуми.

Основними проблемами, що обговорювалися на засіданнях конференції, були:

1. Цитокіни і хвороби печінки.
2. Хронічні вірусні гепатити (досягнення і перспективи).
3. Проблеми суспільства і медицини: алкоголь, наркотики, ліки і печінка.
4. Печінкова енцефалопатія: різноманітні форми та прояви, лікувальна тактика.
5. Холестаз у дітей і дорослих.
6. Трансплантація печінки.
7. Печінка та інфекція.
8. Онкологічні проблеми в гепатології.

Оглядові лекції були присвячені різноманітним проблемам гепатології.

П. Марселлен (Франція, Європейська Асоціація з вивчення печінки) поділився досвідом застосування антивірусної терапії у хворих на ХГВ та ХГС (інтерферон, ламівудин, рибавірин). У 20-30 % вірус ГВ стійкий до ІФН. Цим препаратом треба лікувати хворих на ГВ до

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

1 року, щоб її перебороти. При спостереженні протягом 5 років після зникнення HBeAg тільки у невеликого числа хворих відзначалася реактивація інфекції. При цьому кількість копій ДНК HBV >3000 є підставою для прогнозування можливої реінфекції. Терапія ХГВ з мутацією вірусу в pre-core-зоні ламівудином приводить до більш швидкого зникнення ДНК HBV (65 %). Його комбінація з ІФН прискорює сероконверсію HBeAg на анти-HBe. Адефовір – новий антивірусний препарат, проходить третій етап випробовування і його ефективність помітна у тих хворих на ХГВ, у яких виникла мутація при лікуванні ламівудином, а також в асоціації HBV і ВІЛ-інфекції. У практику входять також новий препарат PEG-інтерферон – противірусний ІФН, який вводять 1 раз на тиждень, цитокіни (ІЛ-12) та інші. Терапія ХГС має багато проблем. Хворі на ХГС потребують терапії десь приблизно в 20 %. Доповідач конкретно зупинився на тих критеріях, які потрібно враховувати при проведенні терапії. Методом вибору є комбінація препаратів.

Х. Бош (Іспанія, Європейська Асоціація з вивчення печінки). Доповідь була присвячена лікуванню гострих кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу. Представлено алгоритм терапевтичного та хірургічного лікування хворих на цироз печінки з вищезазначеним ускладненням, з включенням до терапії високоєфективних препаратів (сандостатин, терліпресин, норфлоксацин).

Х.Е. Блюм (Німеччина). У виступі «Досягнення молекулярної терапії та вакцинації HCV-інфекції» було наголошено, що перспективним напрямком лікування ХГС є антисмислові нуклеозиди (рибозими), які впливають на всі клітини, інфіковані вірусом (на відміну від ІФН, які діють тільки на гепатоцити), стимулюючи проникнення, реплікацію та життєвий цикл збудника. Розробляються ДНК-вакцини проти HCV, які сприяють порушенню синтезу оболонки збудника.

В.Т. Івашкін (Москва) зупинився на ролі цитокінів в ураженні печінки як дистанційних посередників. Він охарактеризував їх біологічне значення – особливу роль у запаленні, імунологічній відповіді, регенерації, метаболічних процесах; функціональні властивості запальних і протизапальних інтерлейкінів, синергізм та антагонізм їх дій тощо. Розглянуто питання про можливість їх застосування як фармакопрепаратів.

В.Г. Нікітін (Москва) у доповіді «Цитокіни і гострофазова відповідь печінки» зупинився на цитокінах як висококомпетентних білках, які забезпечують узгоджену взаємодію між клітинами в процесах запалення, регенерації і репарації. Діють вони безпосередньо, подібно гормонам. Окремо зупинився на участі цитокінів у механізмах імунорегуляції при ХГВ і ХГС з розвитком варіантів сильної або слабкої імунної відповіді.

С.Н. Мамаєв (Москва) у доповіді «Особливості імунної відповіді у хворих на хронічний гепатит С» зазначив роль структурних і неструктурних білків геному HCV в імунній відповіді.

В.Т. Івашкін (Москва) у доповіді «Нове в терапії хронічного ГС» зазначив, що частка ГС у загальній структурі вірусних гепатитів зараз займає 14 %. Врешті-решт у всіх хворих розвивається цироз печінки, справа тільки в часі. Терапія ІФН призводить до стійкої відповіді тільки в 12 %, комбінація ІФН+рибавірин підвищує стійку відповідь до 25 %, підвищення доз ІФН – до 30 %. PEG-IFN (молекула ІФН приєднується до молекули поліетиленгліколю) підвищує терапевтичний ефект до 40 %.

А.І. Хазанов (Москва) зробив доповідь на тему «Алкогольний і неалкогольний стеатогепатити». Мова йшла про жирову печінку. Алкогольний стеатогепатит розвивається при вживанні алкоголю в дозі 50 мл і більше на день. Це активне захворювання печінки з підвищенням у крові АлАТ, ГГТП, ліпідів, у тому числі тригліцеридів, холестерину. Морфологічно мають місце всі маркери, характерні для ХГ. Терапія проводиться есенціалом форте 6 міс. (по 6 капсул на день), урсофальком, токоферолом.

М.В. Маєвська (Москва) доповіла про ускладнення, які розвиваються при печінковій недостатності.

Д.В. Комов (Москва) у виступі «Сучасні підходи до консервативної терапії злоякісних пухлин печінки» доповів про можливість продовження життя таких хворих при використанні сучасних методів терапії.

С.А. Пишкіна зі співавт. (Челябінськ) дали інформацію про застосування фетальних тканин при хронічних гепатитах і цирозах печінки.

Уве Йост (Німеччина) зупинився на використанні зворотної молекулярної адсорбції за допомогою апарата MAPC, де використовувався альбумін-опосередкований метод гемофільтрації. Апарат призначений для терапії та підтримки хворих, які чекають трансплантації печінки, лікування гострої та хронічної печінкової недостатності.

Р. Майєр (Німеччина) доповів про генну вакцинацію ГВ як новий метод терапії. Для проведення ДНК-вакцинації в експерименті на качках використовують ген, який кодує HBsAg. Виникає сероконверсія HBeAg на анти-HBe. Рівень ДНК HBV знижується після 4-кратного введення вакцини. З'являються антитіла до HBsAg і рівень їх значно вищий, ніж при вакцинації білковими вакцинами.

Т.Н. Лопаткіна (Москва) поділилася досвідом 4-5-річного лікування хворих на ХГВ ламівудином. Не зважаючи на те, що в 70 % з'явилися мутанти збудника, відбувалася досить висока сероконверсія (47 %), 70 % хворих мали нормальні показники АлАТ.

В.В. Карпов і співавт. (Москва) у своєму виступі «Особливості гуморальної відповіді при хронічній HCV-інфекції» наголосили, що матеріалом для досліджень служать кров,

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

сеча, цереброспінальна рідина, в яких знаходяться антитіла.

В.Г. Нікітін із співавт. (Москва) зробили доповідь «Особливості жирової дистрофії гепатоцитів у хворих на хронічний гепатит С». Раніше вважалося, що жирова дистрофія – це фон, на якому перебігає ГС. Особливістю є відсутність ліпофусцину, який завжди повинен бути при «класичній» жировій дистрофії. Основною причиною жирової дистрофії є посилення перекисного окислення ліпідів. Тому таким хворим потрібна антиоксидантна терапія.

К.В. Жданов (С.-Петербург) висвітлив клініко-морфологічні особливості маніфестних форм вірусних гепатитів В, С та В+С у пацієнтів молодого віку. Серед мікст-гепатитів частіше буває асоціація гепатитів В+С. Автор повідомляє про взаємопригнічувальну дію збудників гепатитів В і С. Гострий ГВ на тлі хронічного ГС перебігає тяжче (ко-інфекція). Анти-НСV-core IgM і РНК трапляються з меншою частотою. У 70 % тестуються тільки ДНК або РНК, але ДНК виявляється частіше. Якщо стосовно ГВ настає пастифікація, то гострий або хронічний ГС має свій, характерний перебіг. Слід зазначити, що при гострих маніфестних формах ГС вже у гострому періоді виявляється фіброз печінки. ГС-мікст перебігає на тлі переключення Th1 на Th2, що свідчить про високий ступінь хронізації.

А.Р. Рейзіс (Москва). Тема доповіді – «УДХК (урсосан) у терапії холестатичних хвороб печінки у дітей». Ви-

явлено позитивний результат терапії урсосаном у дітей з холестазом різного походження (хронічні ВГ, токсичні ураження печінки в онкохворих, метаболічні захворювання печінки тощо).

Ще декілька доповідей були присвячені терапії хворих на хронічні вірусні гепатити урсосаном, урсофальком, ламівудином.

На засіданні, присвяченому трансплантації печінки (6 доповідей), наводилися дані світового досвіду трансплантації, в т.ч. і у дітей, а також дані 11-річного досвіду Російських центрів трансплантології (Москва, С.-Петербург) щодо пересадки органу у 70 пацієнтів з різноманітною патологією – цирозом печінки, полікістозом, склерозуючим холангітом, первинним біліарним цирозом, хронічними вірусними гепатитами. Продемонстровано 2 хворих після трансплантації (катамнез 6 і 10 років). Визначені показання до цієї операції, правила підготовки та вибір хворих, ускладнення, принципи терапії. У доповідях Ю.І. Патютко зі співавт. (Москва) наводилися успіхи терапевтичного і хірургічного лікування пухлин печінки (первинних, метастатичних, холангіогенних).

Наприкінці конференції проводився конкурс на кращу стендову доповідь.

*Доц. Л.В. Живиця (Запоріжжя),
проф. В.П. Малий (Харків).*

© Івахів О.Л., 2001
УДК 616.9(063)

НАРАДА ІНФЕКЦІОНІСТІВ У ЧЕРКАСАХ

Уже стало традицією щорічно проводити наради-конференції головних інфекціоністів областей і АР Крим, на яких розглядаються актуальні питання інфектології і стратегії боротьби з інфекційними хворобами. Черговий такий захід відбувся 7-8 вересня 2000 р. в м. Черкаси. Нарада була присвячена проблемі гострих кишкових інфекцій (ГКІ) бактерійної етіології, зокрема, їх клінічним особливостям у сучасних умовах, удосконаленню діагностики і поліпшенню результатів лікування хворих.

З привітанням до учасників наради звернулися головний інфекціоніст МОЗ, заслужений лікар України, д.м.н. А.О. Руденко, заступник начальника управління охорони здоров'я Черкаської облдержадміністрації М.Є. Клімов.

Д.м.н. А.О. Руденко у доповіді зробила детальний аналіз захворюваності на ГКІ в Україні. Зазначено, що епідеміологічна ситуація щодо цих хвороб залишається складною. Відзначається ріст захворюваності на дизентерію, сальмонельоз та інші ГКІ бактерійної етіології. Лише за 7 місяців 2000 р. виникли 38 епідемічних спа-

лахів. Разом з тим, медична допомога хворим вимагає суттєвого вдосконалення і поліпшення. Більшість інфекційних стаціонарів потребують капітального ремонту та реконструкції, створення відділень або палат інтенсивної терапії, добудови локальних очисних споруд. Через обмаль коштів залишається незадовільним постачання хворих медикаментами, низьким рівень діагностики ГКІ.

З цікавістю була сприйнята доповідь проф. М.А. Андерейчина і співавторів про оптимізацію лікування хворих на бактерійні діареї. На думку авторів, серйозного обґрунтування у кожному конкретному випадку вимагає призначення антибактерійних препаратів, бо шаблонне їх застосування може суттєво зашкодити здоров'ю пацієнта. Ефективність антибіотикотерапії знижується повсюдним поширенням полірезистентних штамів збудника. У разі легкого і середньотяжкого перебігу бактерійної діареї альтернативою антибіотикотерапії можуть служити сучасні патогенетичні засоби. Більшої уваги заслуговують пробіотики, які мають вибірково антагоністичну дію

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

стосовно патогенних і умовно-патогенних бактерій, нормалізують мікрофлору кишечника. Високу ефективність мають ентеросорбційні методи детоксикації за допомогою нових марок вуглецевих, кремнієвих і полімерних сорбентів із сильною поглинальною і зв'язувальною здатністю. Перспективним є поєднане використання препаратів з різними механізмами дії.

Проф. В.М. Козько у своїй доповіді зупинився на клінічних аспектах асоційованих кишкових інфекцій і можливостях їх раціональної терапії, зокрема, за допомогою нових вітчизняних препаратів: антисептика поліканіту, який містить субстанції нітазолу і декамтоксину, має широкий спектр антимікробної дії; антидіарейного засобу ерикану та ряду інших. Доповідач наголосив на доцільності застосування в комплексному лікуванні хворих пробіотиків. Проф. Л.Р. Шостакович-Корецька детально висвітлила сучасні методи лікування ГКІ в дітей.

Низка доповідей була присвячена проблемі ерсініозів. Проф. М.М. Городецький зупинився на питаннях епідеміології, клініки і терапії псевдотуберкульозу. Він розповів, як В.А. Знаменський шляхом самозараження довів етіологічну роль палички псевдотуберкульозу у виникненні захворювання. Доц. Р.С. Лисенко висвітлив підходи до лікування таких хворих. Кращими з етіотропних середників зараз є фторхінолонові антибіотики.

Проф. А.Д. Вовк детально зупинилась на проявах ГКІ при СНІДі, зокрема, не лише бактерійної етіології, а й спричинених найпростішими – криптоспоридіями, ізоспорами.

Підсумком роботи наради стали рекомендації для МОЗ України і впровадження у практику лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я.

1. Поліпшити діагностику гострих кишкових інфекцій шляхом застосування сучасних методів бактеріологічних, вірусологічних, серологічних та імуногенетичних методів дослідження.

2. Покращити клініко-епідеміологічну діагностику гострих кишкових інфекцій, зокрема на догоспітальному етапі, підвищивши кваліфікацію лікарів.

3. Активізувати пропаганду санітарно-гігієнічних знань серед населення з метою профілактики гострих кишкових інфекцій.

4. Рекомендувати лікарям ширше застосовувати пробіотики, ентеросорбенти та лактулозу в комплексному лікуванні хворих на інфекційні діареї. Вважати препарати цих груп альтернативою етіотропній хіміотерапії.

5. Вважати неприпустимим дальше скорочення ліжкового фонду інфекційних стаціонарів і збільшення навантаження на лікаря.



Виступає проф. Козько В.М. Президія засідання (зліва направо): проф. Городецький М.М., голова Асоціації інфекціоністів України проф. Андрейчин М.А., головний інфекціоніст України д.м.н. Руденко А.О., заступник начальника управління охорони здоров'я Черкаської облдержадміністрації Трубенко А.М.



У залі засідання.

6. Звернутись до Міністерства охорони здоров'я з проханням забезпечити медичних працівників засобами індивідуального захисту від ВІЛ-інфекції.

7. Просити Міністерство охорони здоров'я якнайшвидше провести ліцензування протималярійних препаратів хініну, мефлохінолу і примахіну та забезпечити ними профільні лікувальні заклади країни.

Завдяки зусиллям головного інфекціоніста Черкаської області В.Д. Коробчанської та її співробітників, конференція проходила на високому організаційному рівні. Учасники наради відвідали меморіал Т. Шевченка в Каневі, а також могилу колишнього головного інфекціоніста області І.І. Саєнка і поклали квіти.

Секретар правління Асоціації інфекціоністів України
доц. О.Л. Івахів (м. Тернопіль).

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ



2'2001

2'2001

2'2001

Науково-практичний медичний журнал

Науково-практичний медичний журнал

- Герпес
- Вірусні гепатити
- Кір
- Повільні інфекції
- Туберкульоз
- Грип
- Лептоспіроз

Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського
Київський науково-дослідний інститут епідеміології
та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського МОЗ України
Академія наук вищої школи України
Тернопільський науково-дослідний інститут «Проблеми людини»
Представництво ООН в Україні

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ
МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

I.Y. Gorbachevsky Ternopil State Medical Academy
L.V. Gromashevsky Kyiv Research Epidemiology and
Infectious Diseases Institute HM of Ukraine
Ukrainian Higher School Sciences Academy
Institute of Social Research «Human Problems»
United Nations Office in Ukraine

INFECTIOUS DISEASES

2'2001

SCIENTIFIC PRACTICAL
MEDICAL JOURNAL

ТЕРНОПІЛЬ

First Announcement



12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases



**Milan / Italy
24-27 April, 2002**



**12th ECCMID 2002
c/o AKM Congress Service
P.O. BOX
CH-4005 Basel/Switzerland**

**Phone: +41 61 686 77 11
Fax: +41 61 686 77 88
E-mail: info@akm.ch
Internet: www.akm.ch/eccmid2002**

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

