

© Деміховська О.В., 2001
УДК 616.931-036.2

О.В. Деміховська

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФТЕРІЇ 90-х РОКІВ

Інститут народної медицини (м. Дніпропетровськ)

Здійснено системний аналіз епідемічного процесу при дифтерійній інфекції. Проаналізовано епідемію 90-х років минулого століття як результат перетворень, пов'язаних із взаємним підсилюючим впливом несприятливих чинників на усіх рівнях біологічної та соціальної підсистем, що накопичувались протягом десятиліть вакцинальної ери. Епідемія дифтерії довела неможливість ліквідації дифтерії як нозологічної форми виключно шляхом планової імунопрофілактики. Крім того, за умови зниження захворюваності до спорадичної і неможливості природної імунізації населення підвищується значення неухильного дотримання регламентованих схем вакцинопрофілактики. Пропонується постійне стеження за станом колективного імунітету і циркуляцією збудника дифтерії.

Дифтерія належить до класичних інфекцій, яку описував ще Гіппократ. Тому вона по праву вважається однією з найбільш вивчених інфекційних хвороб. Наприкінці XIX сторіччя в Російській імперії щорічно налічувалось понад 250 тис. хворих на дифтерію, а летальність становила 30-50 %. Успішне впровадження масової вакцинації дифтерії стало підставою називати дифтерію керованою інфекцією та призвело до хибної впевненості про можливість повної ліквідації дифтерії як нозологічної форми. Як наслідок, знизилася настороженість до цієї інфекції як серед населення, так і серед медичних працівників, що відбилося на якості проведення профілактичних, діагностичних і проти-епідемічних заходів [1]. Зросла кількість відмов і безпідставних протипоказань до щеплень у дітей. Змінився календар щеплень, інтервали між щепленнями були подовжені, загальне антигенне навантаження на цикл імунізації знижене.

Так як циркуляція токсигенних штамів коринебактерій у вигляді безсимптомного носійства постійно була резервуаром збудника інфекції, зниження колективного імунітету закономірно



призвело до активізації епідемічного процесу дифтерії. Стійка тенденція до погіршення епідемічної ситуації з дифтерії спостерігалась вже з початку 80-х років. З 1991 р., в якому ВООЗ офіційно оголосила про початок епідемії в Україні, по 1998 р., коли захворюваність впала нижче за рівень 1991 р., на дифтерію

перехворіло понад 19 тис. осіб, 696 з яких померли. Активізація епідемічного процесу дифтерії в нових незалежних державах колишнього СРСР стала ознакою продовження еволюції цієї «старої» інфекції і відродила інтерес до неї вчених усього світу.

Незважаючи на здавалося б всебічну вивченість дифтерії та засобів її профілактики, чимало аспектів, що стосуються бактеріоносійства як резервуару інфекції, ефективності вакцинації анатоксином, індивідуальної сприйнятливості до інфекції, причин захворювання щеплених тощо, залишаються нез'ясованими. Було б помилкою шукати пояснення активізації епідемічного процесу дифтерії наприкінці XX сторіччя виключно у недоліках імунопрофілактики в країнах СНД в останні десятиріччя. На мій погляд, йдеться про глобальні об'єктивні циклічні процеси в складній, взаємопов'язаній соціально-екологічній системі, яку представляє епідемічний процес згідно з концепцією Б.Л. Черкаського [2]. Перетворення відбуваються на усіх рівнях епідемічного процесу, починаючи з молекулярного, клітинного і організменного, що може проявлятися у змінах клінічної картини сучасної дифтерії. Взаємодія популяції збудника з популяцією людини відбувається на рівні саморегулюючої паразитарної

системи. На локальному, регіональному та глобальному рівні людського суспільства реалізується вплив соціальних чинників епідемічного процесу.

Популяція збудника дифтерії

Збудник дифтерії – вид *Corynebacterium diphtheriae* – включає досить різноманітні за антигенними, біохімічними, морфологічними якостями грампозитивні, нерухомі бактерії. У практичних лабораторіях розрізняють 2 основні культурально-біохімічні варіанти дифтерійних коринебактерій: *gravis* і *mitis*, хоча серед *mitis* за додатковими тестами можна виділити ще варіанти *intermedius* і *belfanti*. Епідемія 90-х років у країнах СНД асоціювалась з переважанням біовару *gravis*, в той час як в міжепідемічний період більшість штамів належала до біовару *mitis*. Відношення ізолюваного від хворого штаму до того чи іншого біовару має суто епідеміологічне значення і аж ніяк не впливає на тяжкість або прогноз клінічного перебігу хвороби. Найбільш суттєва для діагностики та ідентифікації властивість коринебактерій – це токсигенність, пов'язана з наявністю гена дифтерійного токсину фагового походження (*tox*-ген), або здатність набувати цей фаг природним шляхом при інфікуванні [3].

Механізм придбання коринебактерією здатності продукувати токсин був розшифрований *Freemann* у 1951 р. Помірний бактеріофаг не лізує клітини, а вбудовується в її хромосому. Явище перетворення нетоксигенної коринебактерії у токсигенну називається лізогенною конверсією. Хтось назвав дифтерію «хворобою бактерій, від якої страждає людина». Дійсно, тільки інфіковані помірним фагом коринебактерії здатні продукувати дифтерійний екзотоксин. У свою чергу, тільки дифтерійний екзотоксин як унікальна клітинна отрута призводить до фібринозного запалення й обумовлює усі специфічні ускладнення, пов'язані з дифтерією.

Крім дифтерійного токсину, коринебактерії, навіть нетоксигенні, мають інші фактори агресії, як то гіалуронідазу, нейрамінідазу, дермонекротоксин тощо. Ці токсини сприяють адгезії і колонізації коринебактерій на слизовій оболонці людини, викликають неспецифічне запалення у вигляді ангіни. Останнім часом у світовій літературі з'явилося чимало повідомлень про сепсис, артрити, ендокардити тощо, спричинені нетоксигенними коринебактеріями дифтерії або дифтероїдами [4, 5]. Проте патогенез таких захворювань принципово відрізняється від пато-

генезу дифтерії, в основі якого лежить специфічне дифтеритичне запалення, спричинене дифтерійним екзотоксином. Тому дійсно нетоксигенні коринебактерії не можуть спричинити дифтерію. Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у 10-25 % нетоксигенних штамів знайдені гени дифтерійного токсину, що не експресуються. Проте тільки у 12 % таких штамів генотипова властивість до продукції токсину здатна проявлятися фенотипово [6]. Якщо взяти цілком популяцію нетоксигенних *in vitro* штамів, то всього 2-3 % з них можуть періодично продукувати дифтерійний токсин. Згідно з нашими дослідженнями в ПЛР, штами, виділені від хворих з діагнозом «дифтерія», містили *tox*-ген в 2-2,5 разу частіше, ніж штами від хворих з неспецифічним запаленням ЛОР-органів і від клінічно здорових бактеріоносіїв [7]. Це може свідчити про здатність цих штамів до непостійної або слабкої токсигенності, яка не досягає порогу чутливості стандартних лабораторних тестів. Мабуть, саме з такими поодинокими випадками пов'язане припущення про етіологічну роль нетоксигенних штамів у виникненні дифтерії [8]. Лізогенна конверсія в умовах природної циркуляції рідкісна і практично неможлива. Це доведено шляхом спостереження за 2,5 тисячами носіїв нетоксигенних коринебактерій в закритих дитячих колективах протягом 5 років [9]. Проте на організменному рівні провідним фактором виникнення хвороби виступає не стільки ступінь патогенності збудника, скільки реактивність макроорганізму-хазяїна. Тобто, при відсутності клінічних проявів дифтерії виділення від пацієнта нетоксигенного штаму не може бути підставою для встановлення діагнозу дифтерії.

Інтерес до коринебактерій дифтерії у зв'язку з епідемією в країнах СНД призвів до активного впровадження методів молекулярної епідеміології для дослідження гетерогенності популяції збудника. Так, методом риботипування (визначення типів коринебактерій за складом їх РНК) було ретроспективно доведено, що склад популяції збудника змінюється відповідно до активності епідемічного процесу. У передепідемічний період (1985-1987 рр.) панували дуже різноманітні («мозаїчні») риботипи. За 2-3 роки до початку активізації епідемічного процесу дифтерії у Східній Європі з'явилися так звані епідемічні риботипи. Саме вони стали домінуючими у розпал епідемії, бо становили більше 95 % від усіх циркулюючих штамів у 1995-1996 рр.

[10]. На спаді епідемії у 1997 р. риботипний склад популяції збудника знову став більш різноманітним, частка домінуючих риботипів знизилася до 87 % [11]. Тобто, циклічність епідемічних перетворень у популяції збудника отримала докази на генетичному рівні. При цьому завдяки мутаціям у регуляторних генах в епідемічних штамів збільшився кількісний рівень токсиноутворення. Проте специфічність головного фактора патогенності *C. diphtheriae* – екзотоксину, який власне спричиняє хворобу і проти якого спрямована специфічна профілактика і специфічне лікування, як показали аналогічні молекулярно-генетичні дослідження, залишилась незмінною. А кількісний рівень токсиноутворення *in vitro*, хоча і свідчить про більшу агресивність циркулюючих штамів, не зміг би відіграти провідної ролі в епідемії дифтерії.

Не вирішене питання про чинники, що спричиняють циклічні перетворення в популяції збудника. Щодо збудника дифтерії, то в дослідженнях академіка О.Л. Чижевського та мікробіолога С.Т. Вельхова був доведений зв'язок епідемій дифтерії у довакцинальну еру і відповідних морфологічних змін популяції коринебактерій з циклічною діяльністю Сонця [12]. У роки з мінімальною сонячною активністю в більшості європейських країн спостерігалися підвищена токсигенність коринебактерій і підйоми захворюваності дифтерією. До речі, у 1994-1995 рр. рівень активності Сонця був одним з найнижчих у ХХ сторіччі.

Сприйнятливість, імунітет, гетерогенність популяції людини щодо дифтерійної інфекції

Однією з найхарактерніших рис «старої» інфекції, яка тривалий час співіснує з популяцією людини, є широкий спектр клінічних проявів (від безсимптомного носійства до блискавичних летальних форм). Це пов'язано з філогенетично найдревнішим видом імунітету, так званим конституційним, або видовим імунітетом, який є навіть у рослин і не пов'язаний з діяльністю більш досконалої системи імунітету в теплокровних тварин. У його основі лежать молекулярно-екологічні механізми взаємодії мікро- і макроорганізму, зокрема особливості рецепторного апарату епітеліальних клітин, рівень сироваткових антиадгезинів тощо [13]. Протягом еволюції інфекційна хвороба відіграла роль селективного чинника і сприйнятливі до неї особи вмирали ще в дитинстві, не залишаючи нащадків. Таким чином, протягом десятків поколінь популяція людини ставала більш резистентною до інфекції, все більше осіб співіснували

з нею без шкоди для життєдіяльності (носійство, легкі форми). Отож навіть у довакцинальний період сприйнятливість до захворювання не перевищувала 20 % [14].

Людина, що перехворіла на клінічну, субклінічну або безсимптомну форму дифтерії, набувала досить стійкого, але не довічного постінфекційного імунітету, що складався з універсального анитоксичного і типоспецифічного антибактерійного компонентів. Впровадження масової вакцинації дифтерійним анатоксином дало змогу кожній особі придбати анитоксичний імунітет без захворювання. Епідемія дифтерії 90-х років підтвердила припущення, що імунітет, створений введенням анатоксину, має неприродний, не екологічний характер, тому що спрямований тільки на токсин як головний фактор захворювання, але не впливає на адгезію і колонізацію самого збудника. На тлі природної циркуляції збудника протягом багатьох поколінь вакцинація дифтерійним анатоксином була дуже успішною щодо зниження захворюваності. Вона навіть дещо обмежила циркуляцію збудника, проте була не здатна викорінити його з популяції людей. Вражаючи успіхи імунопрофілактики поступово припинили дискусію про необхідність створення більш природної вакцини, що містила б бактерійний компонент. Крім того, на той час не було запропоновано жодної бактерійної вакцини, яка могла б конкурувати з анатоксином за ефективністю і нешкідливістю. Існуючі зараз розробки ще й досі далекі від практичного застосування.

Проте слід згадати, що вакцинація не завжди гарантує вироблення надійного гуморального імунітету. Добре відомо явище рефрактерності, що означає слабкість або повну відсутність ефективної імунної відповіді на певні антигени. Вивчення динаміки рівня анитоксичних антитіл у процесі 2-разової ревакцинації АДП-М анатоксином визначило частку рефрактерних осіб серед дорослих під час епідемії в Україні: 7,2 % від усіх обстежених або 12,6 % від незахищених (у яких рівень антитіл до ревакцинації був нижчим від захисного) [15]. Це, мабуть, той відсоток, нижче якого практично не падає питома вага незахищених осіб проти дифтерії в популяції, навіть при збільшенні антигенного навантаження або кількості ревакцинацій.

Аналіз популяційного протидифтерійного імунітету визначив вікові особливості імунної відповіді на дифтерійний анатоксин [16]. Серед дорос-

лих найбільш неблагополучною віковою групою у 1991-1997 рр. були особи від 30 до 49 років, особливо 40-49 років. Показники питомої ваги серонегативних і незахищених до ревакцинації і на всіх етапах 2-разової ревакцинації АДП-М анатоксином були найвищими у групі 40-49-річних (81,6 %). Крім того, кожен третій з незахищених цього віку недостатньо ефективно реагував на 2-разову ревакцинацію: в 11,3 % визначена сповільнена слабка відповідь, 24,3 % були рефрактерними. Тим контрастніше виглядає на цьому фоні структура імунної реактивності осіб старших за 50 років, серед яких, незважаючи на 55,6 % незахищених до ревакцинації, 80 % осіб миттєво відреагували на перше щеплення на кшталт вторинної імунної відповіді, ще 18 % – на кшталт первинної відповіді, і тільки 1,8 % осіб були рефрактерними. Тобто, строк, який минув після останньої ревакцинації, якщо орієнтуватися на вік дорослих, не може бути підставою для пояснення найгірших показників імунної реактивності до дифтерійного анатоксину у 40-49-річних осіб.

Про підвищену сприйнятливості дорослих у віці 40-49 років до дифтерії свідчить й аналіз летальних випадків від дифтерії в Україні. Показник смертності у цій віковій групі за всі роки епідемії був у 3 рази вищим, ніж загальний по Україні, і в 7 разів більшим, ніж подібний показник серед осіб віком 18-29 років. У 1996 р. 40-49-річні становили майже половину усіх померлих від дифтерії дорослих, а за летальністю поступалися тільки дітям до 2 років. При цьому більше половини з них (52,4 %) померли в перший тиждень від початку захворювання, у той час як в усіх інших вікових групах дорослих у більшій частини захворілих смерть настала на другому-третьому тижні захворювання. Діагноз «гіпертоксична форма дифтерії» встановлений п'яти померлим у віці 40-49 років (11,9 %), а серед усіх інших дорослих – тільки двом (4,5 %). Крім того, хворі на дифтерію у цьому віці достовірно відрізнялись від інших дорослих більшою питомою вагою токсичних та ускладнених форм.

Майже подібною за ступенем тяжкості, показниками захворюваності та летальності була дифтерія у віковій групі 3-6 років, тобто у віці, який притаманний для дифтерії як класичної дитячої інфекції. Найнижчими показники захворюваності були в осіб, старших за 60 років, незважаючи на низький відсоток щеплених або досить тривалий термін після останнього щеплення.

В інших вікових групах з високими показниками захворюваності, а саме серед підлітків і дорослих у віці 18-29 років, дифтерія здебільшого характеризувалася легшим перебігом, з рідкими ускладненнями і низьким рівнем летальності.

Якщо проаналізувати отримані дані з позицій популяційної генетики, йдеться не тільки про надійність гуморального імунітету, одержаного впродовж життя окремої людини, а про зміну генетичної структури популяції в умовах обмеженої дії селективного чинника природного відбору – смертельної дифтерійної інфекції. 40-49-річні особи народилися у повоєнні роки (1946-1955) і були першим поколінням, надійно захищеним масовою імунопрофілактикою в дитинстві, й не зазнало епідемій. Треба також наголосити, що це покоління було нащадками тих, хто народився у 20-30-х роках, коли смертність і летальність від дифтерії в СРСР зменшилась у 2-3 рази порівняно з попередніми роками завдяки широкому впровадженню протидифтерійної сироватки, а пізніше – початку імунопрофілактики. Тобто, протягом принаймні двох поколінь елімінація особливо чутливих до дифтерійної інфекції осіб у популяції людини була майже припинена завдяки досягненням людства в боротьбі з цією смертельною інфекцією. Висока резистентність осіб, старших за 50 років, мабуть, швидше є результатом природної селекції та проепідемічування під час епідемій, ніж профілактичної вакцинації. У дорослих молодшого віку, а також у дітей провідну роль у сприйнятливості до дифтерії відігравали якість імунізації та строк після останнього щеплення. Аналіз щепного анамнезу захворілих дітей виявив існування чіткого зв'язку між тяжкістю хвороби у дітей та їх щепленням, зокрема, дотриманням пропонованих вакцин і схем їх застосування. Правильно щеплені діти якщо і хворіли на дифтерію, то значно легше і не помирали.

Усе згадане вище стосується об'єктивних біологічних чинників активізації епідемічного процесу дифтерії у 90-х роках ХХ сторіччя. Закономірне питання: «Якщо перетворення в популяції збудника і зміни в генетичному складі популяції людини завдяки масовій вакцинації дифтерійним анатоксином мають об'єктивний, глобальний характер, то чому епідемії зазнали тільки країни СНД, і перш за все Україна та Росія?»

Тому, що на тлі об'єктивних передумов, які існують у всьому світі, остаточне становлення епідемічного процесу як соціально-екологічного явища відбувається при конкретних соціаль-

них обставинах певного колективу людей, на певній адміністративній території, в певній державі, яка вирішує деякі стратегічні питання, спрямовані на поліпшення охорони здоров'я та епідеміологічної безпеки населення. Несприятливі чинники в регіональній соціалісистемі помножили дію біологічних чинників, що і призвело до зростання захворюваності до розмірів епідемії.

Перетворення у системі епіпроцесу у різні періоди відносно епідемії 90-х років

Найважливішим чинником виникнення епідемії було погіршення імунопрофілактики серед населення СРСР. У передепідемічний період (з кінця 80-х років) поступово зростала кількість відмов і безпідставних протипоказань до щеплень у дітей (табл. 1). Були подовжені інтервали між щепленнями і знижене загальне антигенне навантаження на цикл імунізації. Це призвело до того, що вже у 1989 р. в Україні у віковій групі дорослих до 27 років питома вага незахищених досягала 52 %, а старше 27 років – 67 %. Ці контингенти

сформували прошарок, найбільш уразливий до дифтерійної інфекції [17]. Зростання захворюваності на дифтерію в Україні мобілізувало сили органів охорони здоров'я на боротьбу з нею. Невідкладні заходи щодо розширеної, а потім масової імунізації населення досить швидко підвищили рівень колективного імунітету (до 76,1 % у 1994 р.), але вплинули на рівень захворюваності із запізненням на 2-3 роки. Проте зіставлення динаміки рівня захворюваності з питомою вагою тяжких і токсичних форм засвідчило, що, на відміну від загальної захворюваності, пік якої припадав на 1995 р., максимальна питома вага токсичних форм була відзначена у 1993 р. (33,3 %), а тяжких форм – у 1994 р. (19,5 %).

Тобто, підвищення популяційного імунітету до дифтерії в 1993-1994 рр. вплинуло перш за все на структуру захворюваності на дифтерію. Показник захворюваності, який враховує легкі, у т.ч. типові форми, зменшився пізніше, внаслідок поступового згасання епідемічного процесу.

Таблиця 1

Перетворення в системі епідемічного процесу дифтерії

Період	Соціальна підсистема		Біологічна підсистема	
	загальні чинники	специфічні чинники	популяція хазяїна	популяція збудника
Перед-епідемічний	- урбанізація, демографічні зміни; - система реєстрації інфекційних хвороб; - кампанія проти щеплень у ЗМІ	- зниження антигенного навантаження на цикл імунізації; - необґрунтовані медичні відводи; - приписки	- збільшення відсотку сприйнятливих при відсутності ефекту природної імунізації	- циклічні підйоми бактеріоносійства токсигенних і нетоксигенних штамів <i>C. diphtheriae</i>
Епідемія	- розпад СРСР (міграція, якість життя, в т.ч. медичного обслуговування); - відставання законодавчої бази від потреб системи епіднагляду	- удосконалення календаря щеплень; - імунокорекції дітей і масова вакцинація дорослих; - суб'єктивність клінічної діагностики	- зростання популяційного антитоксичного імунітету; - своєрідна вікова структура захворюваності на дифтерію	- розповсюдження ознаки токсигенності в популяції <i>C. diphtheriae</i> ; - встановлення домінуючих риботипів <i>gravis tox+</i>
Після-епідемічний	- досвід роботи в регіонах; - створення глобальної системи епіднагляду і включення до неї України	- новий календар щеплень, підвищена увага до планової імунопрофілактики; - удосконалення лабораторної діагностики	- збільшення відсотку захищених, які мають не тільки антитоксичний, але й антибактерійний імунітет	- підвищення гетерогенності популяції при зниженні циркуляції токсигенних і нетоксигенних штамів; - формування резервуарів інфекції

Сподівання на швидке подолання епідемії суто вакцинопрофілактичними заходами стало на перешкоді створенню єдиних принципів клінічної і

лабораторної діагностики, що є провідною умовою об'єктивності показників, покладених в основу епідеміологічного аналізу ситуації. В Україні

протягом епідемії 90-х років не вийшло жодного офіційного документу, який би регламентував ознаки стандартного випадку дифтерії або критерії встановлення заключного діагнозу дифтерії. Це внесло досить багато суб'єктивізму у процес діагностики та обліку цієї хвороби. Нарівні з типовими плівчастими, токсичними формами дифтерії, діагноз якої було легко поставити на підставі клінічних спостережень, клініцисти діагностували так звану атипову дифтерію щеплених, або лабораторну дифтерію, при якій провідною ознакою, крім легкої або середньої тяжкості ангіни, було виділення токсигенного, а в Україні інколи навіть нетоксигенного штаму коринібактерій дифтерії. У Росії питома вага такої дифтерії серед щеплених дітей становила 57 %. Залежно від частоти встановлення таких діагнозів у різних країнах СНД, які майже одночасно увійшли в епідемію, маючи подібні стартові умови стану популяційного імунітету і прищеплюваності населення, інтенсивні показники рівня захворюваності, а також екстенсивні показники летальності при дифтерії істотно відрізнялися. Так, при відносно низьких інтенсивних показниках захворюваності в Білорусії, Литві, Молдові летальність у 1993 р. становила відповідно 28, 14, 11,4 % порівняно з 2-3 % летальністю в Україні і Росії [18]. Така різниця в показниках свідчить передусім про діагностику легких форм дифтерії завдяки високому рівню бактеріологічного обстеження хворих на ангіни, а також про різну діагностичну тактику у визначенні хвороби або бактеріоносійства, що виражається в дотриманні пріоритету лабораторного дослідження над клінічними спостереженнями в процесі постановки діагнозу. Внаслідок такої діагностики співвідношення хворих і бактеріоносіїв у період епідемії в Російській Федерації становило 1,3:1. Тобто кількість хворих перевищувала кількість бактеріоносіїв на 28,5 %, що суперечить закономірностям дифтерійної інфекції, згідно з якими на 1 хворого на дифтерію доводиться до 10 і більше бактеріоносіїв [19]. В Україні цей показник наближався до російського тільки в м. Києві (1,4:1), а загалом по Україні становив 1:1,2.

З 1997 року спостерігається стала тенденція до незворотного зменшення захворюваності на дифтерію. Цей післяепідемічний період характеризується певним станом підсистем епідемічного процесу (табл. 1). У соціальній підсистемі слід відзначити набутий практичний досвід протиепідемічної роботи й організації масових

імунопрофілактичних заходів на місцях. З боку міжнародних організацій одержана велика матеріальна і консультативна допомога для боротьби з дифтерією. Під егідою ВООЗ розроблена технологія спільної діяльності лабораторій у вигляді Європейської лабораторної робочої групи з дифтерії, куди Україна увійшла, починаючи з моменту створення у 1993 р. Таким чином, організована система глобального епіднагляду за дифтерійною інфекцією. Зараз в Україні діє удосконалений календар профілактичних щеплень (Наказ № 282). Змінилося ставлення до щеплень як у населення, так і в лікарів. Удосконалена лабораторна діагностика дифтерії.

У біологічній підсистемі період спаду епідемії супроводжується швидким зменшенням циркуляції токсигенних штамів. При цьому частота носійства нетоксигенних штамів залишається незмінною, складаючи 1-2 % здорового населення. Формується резервуар збудника для збереження інфекції в міжепідемічний період у вигляді тривалих носіїв *C. diphtheriae*, які, становлячи менше 0,3 % від обстежених здорових дітей закритих колективів, у 26,7 % випадків несуть ознаку токсиноутворення в явному (токсигенні штами) або прихованому вигляді (ПЛР-позитивні нетоксигенні штами переважно біотипу *mitis*).

Популяційний антитоксичний імунітет до дифтерії досяг у 1998 р. 86 % захищених. При цьому частина населення, крім поствакцинального, набула постінфекційного імунітету. Це дає певні гарантії подальшого зниження захворюваності на дифтерію до спорадичного рівня і збереження епідеміологічного благополуччя принаймні у найближчі 10 років.

Таким чином, системний аналіз епідемічного процесу дифтерійної інфекції дозволяє визначити епідемію 90-х років як результат перетворень, пов'язаних зі взаємним підсилюючим впливом несприятливих чинників на усіх рівнях біологічної та соціальної підсистем, що накопичувались протягом десятиліть вакцинальної ери. Епідемія дифтерії довела неможливість ліквідації дифтерії як нозологічної форми виключно шляхом планової імунопрофілактики. Крім того, за умови зниження захворюваності до спорадичної і неможливості природної імунізації населення підвищується значення неухильного дотримання регламентованих у даній країні схем вакцинопрофілактики. Стеження за станом колективного імунітету і циркуляцією збудника мають отримати певне місце в системі епідеміологічного нагляду за дифтерійною

інфекцією як об'єктивні індикатори зрушень у системі епідемічного процесу.

Література

1. Болотовский В.М., Крюков В.Ю., Титова Н.С. Эпидемиологический надзор за дифтерией и корью // Журн. микробиол. – 1986. – № 10. – С. 21-27.
2. Черкасский Б.Л. Системный подход в эпидемиологии. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
3. Крылова М.Д. Дифтерийная инфекция. – М.: Медицина, 1976. – 216 с.
4. Enhanced surveillance of non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* infections // Communicable Disease Report (CDR) Weekly. – 1996. – N 4. – 32 p.
5. Enhanced surveillance of non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* infections // Ibid. – 1996. – N 6. – 29 p.
6. Ценева Г.Я., Носков Ф.С., Рыкушин Ю.П. и др. Итоги изучения биологических свойств *C. diphtheriae*, изолированных в Северо-Западном регионе России // «Идеи Пастера в борьбе с инфекционными болезнями»: Мат. 2-й Межд. конф. – С-Пб., 1998. – С. 173.
7. Глушкевич Т.Г., Марценюк Н.И., Демиховская Е.В., Жеребко Н.Н. Применение ПЦР-анализа для диагностики дифтерии: перспективы и проблемы // Укр. медичний часопис. – 1999. – № 1(9). – С. 145-147.
8. Печінка А.М. Токсигенність коринебактерій дифтерії та клінічні прояви дифтерійної інфекції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 1996. – 24 с.
9. Кравченко Н.А., Березкина Г.Н., Дарбеева О.С. и др. Взаимоотношения токсигенных и нетоксигенных дифтерийных микробов в эпидемическом процессе // Журн. микробиол. – 1977. – № 6. – С. 95-99.
10. Popovic T., Kombarova S.Y., Reeves M.W. et al. Molecular epidemiology of diphtheria in Russia, 1985-1994 // J. Infect. Dis. – 1996. – V. 174. – P. 1064-1072.
11. Popovic T., Mazurova I.K., Efstratiou A. et al. Molecular epidemiology of diphtheria // J. Clin. Microb. – 1999. – V. 37. – P. 3061-3070.
12. Чижевский А.А. Эпидемические катастрофы и периодическая деятельность солнца. – М., 1930. – 190 с.
13. Румянцев С.Н. Конституциональный иммунитет и его молекулярно-экологические основы. – Л.: Наука, 1983. – 210 с.

14. Громашевский Л.В. Теоретические вопросы эпидемиологии. Избранные труды: В 2 т. – Киев: Здоров'я, 1987.

15. Демиховская Е.В., Чудная Л.М., Харди И. Варианты иммунного ответа на ревакцинацию дифтерийным анатоксином у взрослых // Журн. микробиол. – 1999. – № 5. – С. 94-98.

16. Демиховская Е.В. Характеристика иммунного ответа на ревакцинацию дифтерийным анатоксином у лиц с низким уровнем циркулирующих антитоксических антител // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 2. – С. 26-28.

17. Чудная Л.М., Мороз Л.В., Ключко В.И. О состоянии коллективного иммунитета у населения Украины к дифтерии и столбняку // Детские инфекции. – 1992. – Вып. 22. – С. 11-14.

18. Наркевич М.И., Тымчаковская И.М. Особенности распространения дифтерии в России на фоне массовой иммунизации детей // Журн. микробиол. – 1996. – № 2. – С. 25-29.

19. Дифтерия / Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова М.П. и др. – М.: Медицина, 1988. – 219 с.

EPIDEMIOLOGIC CHARACTERISTIC OF DIPHTHERIA OF THE 90S

O.V. Demikhovska

SUMMARY. Systemic analysis of the epidemic process at the 90s has been analyzed as the result of transformations connected with mutual intensifying effect of unfavorable factors on all the levels of biological and social subsystems to be accumulated during the decades of vaccinal era. Diphtheria epidemic proved the impossibility of diphtheria elimination as nosologic form exclusively by means of planned immunoprophylaxis. Besides, in conditions of morbidity lowering to sporadic one and impossibility of natural immunization the role of strict keeping to the regulated schemes of vaccinoprophylaxis increases. The regular control of the condition of collective immunity and circulation of diphtheria pathogene is suggested.

© Савчук А.І., Михайлова А.М., 2001
УДК 616.931-036.22]:312.6(470)

А.І. Савчук, А.М. Михайлова

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИФТЕРІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ ЕПІДЕМІЇ 1992-2000 РР. У М. ОДЕСІ

Одеський державний медичний університет

*Проаналізовано епідемічний процес дифтерії та особливості її клінічних проявів у 622 пацієнтів з різними формами недуги. Показано, що епідемія дифтерії характеризується інтенсивною циркуляцією нетоксигенних штамів *C. diphtheriae* на фоні значного неімунного прошарку населення, високою захворюваністю серед дорослих і щеплених осіб. Особливостями клініки сучасної дифтерії є гострий початок недуги, виражений біль у горлі, велика частка токсичних форм і ускладнень, висока летальність, особливо серед дітей.*

Епідемія дифтерії, яка виникла у 1992 р. в Одесі, є унікальним матеріалом для обговорення клініко-епідеміологічних особливостей цієї хвороби і шляхів її профілактики.

Аналіз епідемічної ситуації в Україні у 1991-1995 рр. був предметом багатьох досліджень [1-5]. Проблема дифтерії для Одеси продовжує залишатись актуальною і на цей час. До 2000 р. захворюваність на дифтерію в місті вдалось знизити в декілька разів порівняно з 1994-1995 рр., на які припадав пік епідемії. Але залишаються умови, що підтримують циркуляцію збудника і, відповідно, можливість нового розповсюдження інфекції: висока міграція і бідність населення, неблагополучний стан охорони здоров'я.

Метою дослідження було вивчення клініко-епідеміологічних особливостей дифтерії в м. Одесі у доепідемічний період і в умовах епідемії.

Матеріали і методи

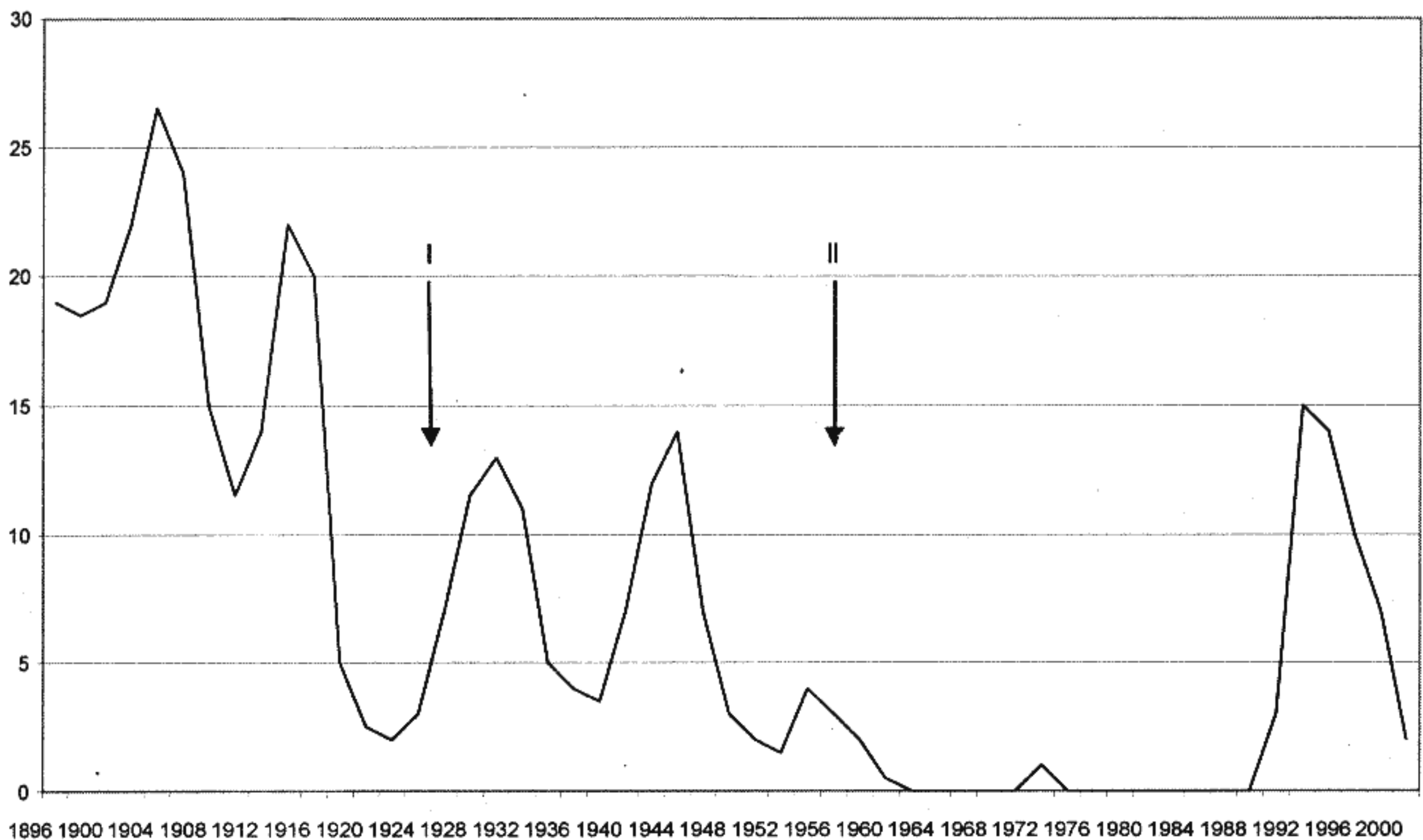
Вивчено клініко-епідеміологічні особливості дифтерії в м. Одесі за 10 років (з 1990 по 2000 рр.) за матеріалами Одеської міської інфекційної лікарні, де за цей час перебувало на лікуванні 1084 хворих на дифтерію.

Клінічні особливості хвороби були вивчені у 157 дітей та підлітків віком від 1 до 17 років та 465 дорослих віком від 18 до 68 років. З них померло 53 хворих (23 дитини і 30 дорослих).

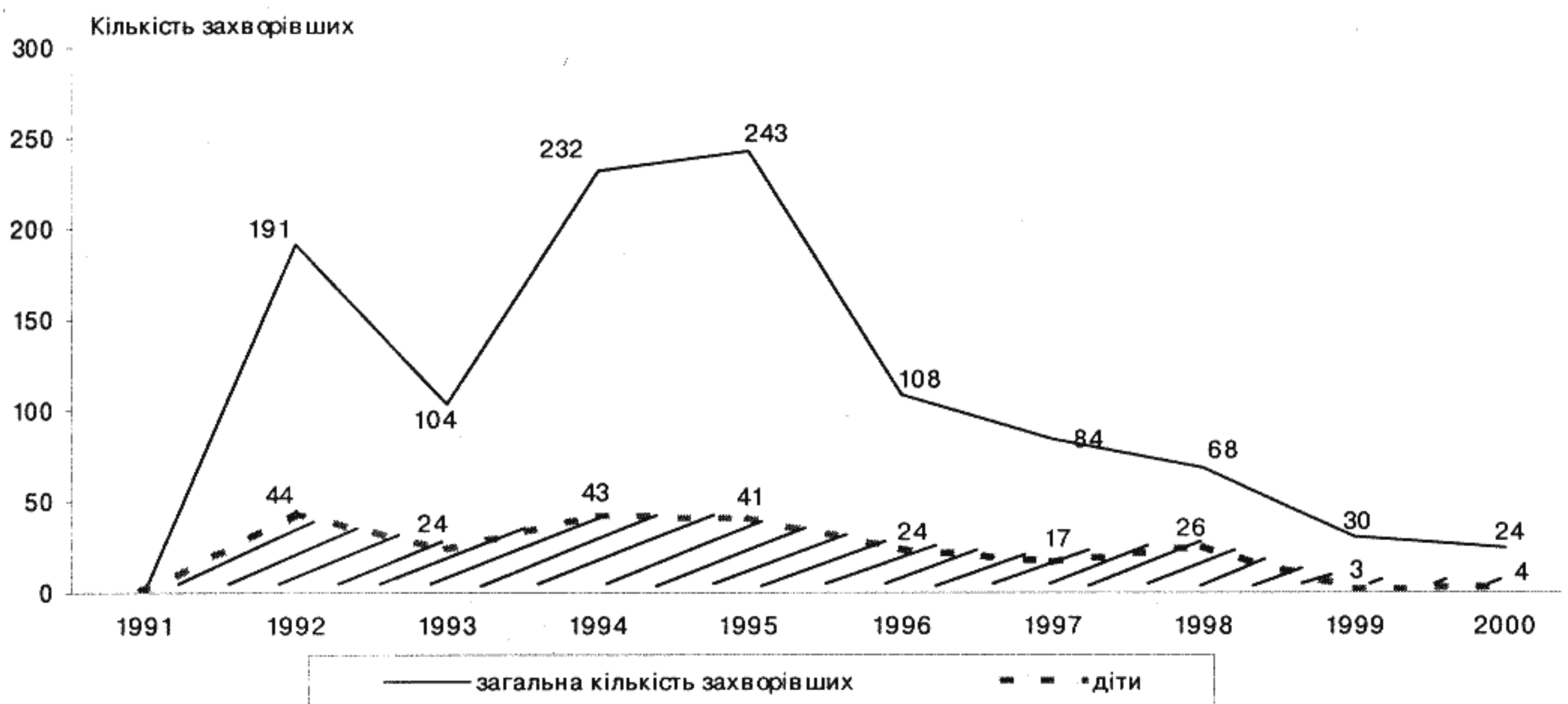
Результати досліджень та їх обговорення

Наприкінці XIX – на початку XX століття Одеса була одним з основних осередків дифтерії. Показник захворюваності в Одесі коливався від 21 до 22, а в роки епідемічних спалахів досягав 25,9-26,7 на 10 000 населення. У розповсюдженні хвороби спостерігалось чергування підйомів і спадів (мал. 1). Епідемія 1992-2000 рр. є черговою хвилею дисемінації збудника дифтерії, коли після 30-річного періоду спорадичної захворюваності в Одесі почався епідемічний підйом. У 1992 р. (мал. 2) на фоні, як вважалося, повного епідемічного благополуччя (у 1985-1991 рр. у місті реєструвалися тільки поодинокі випадки дифтерії) виникла значна за своїми розмірами епідемія цієї хвороби. У 1992 р. показники захворюваності становили 11,1 на 10 000 населення з максимумом у 1995 р. – 18,5 і після цього повільний спад. Проведений епідемічний аналіз у регіоні виявив періодичність процесу, яка була властива протягом тривалого часу і бактеріоносійству як токсигенних, так і нетоксигенних штамів *C. diphtheriae* (мал. 3). Незважаючи на масивний прес завдяки імунізації проти дифтерії, яка проводилась регулярно, при відсутності клінічно виражених форм хвороби збудник продовжував циркулювати у формі бактеріоносійства.

Відомо, що за рахунок зараження від хворих на дифтерію виникає біля 10 % всіх захворювань, а переважна кількість випадків дифтерії з'являється в результаті зараження від бактеріоносіїв, хоча їх інфікувальна здатність у 3-10 разів нижча, ніж хворих [6]. При значному зниженні захворюваності на дифтерію в 1956-1960 рр. число виявлених носіїв токсигенних штамів *C. diphtheriae* продовжувало залишатись високим. З 1966 р. носійство токсигенних штамів значно зменшилось, а з 1975 по 1981 р. у місті виявлялися поодинокі бактеріоносії токсигенних штамів і почали реєструватися бактеріоносії нетокси-



Мал. 1. Захворюваність на дифтерію в м. Одесі у 1896-2000 рр., показники на 10 000 населення. Стрілками I та II показано початок проведення профілактичних щеплень.



Мал. 2. Динаміка захворюваності на дифтерію в Одесі у 1992-2000 рр. в абсолютних цифрах.

генних штамів *C. diphtheriae*. З 1986 р. спостерігалась активізація епідемічного процесу, що характеризувалось повільним збільшенням числа

бактеріоносіїв токсигенних і нетоксигенних штамів збудника, а в 1992 р. був зареєстрований епідемічний спалах, відбувся різкий ріст



Мал. 3. Рівень бактеріоносійства в м. Одесі за 40 років (1960-2000 рр.).

захворюваності і бактеріоносійства як токсигенних, так і нетоксигенних штамів. Циркуляція нетоксигенних штамів була більш інтенсивною. Особливо високі показники бактеріоносійства нетоксигенних штамів були в передепідемічні 1990 і 1991 рр., а також в перші роки епідемії. Безперешкодна циркуляція *C. diphtheriae* на фоні проведеної імунізації і формування анитоксичного імунітету призводить до прихованого перебігу епідемічного процесу і не дозволяє повністю ліквідувати дифтерію.

Дослідження за допомогою полімеразної ланцюгової реакції показали, що 32,4 % нетоксигенних (згідно з результатами аналізу на токсигенність методом імунопреципітації в агаровому гелі) штамів *C. diphtheriae* містять неекспресивний фаговий ген токсигенності. Таким чином, частина нетоксигенних штамів зберігає здатність до токсиноутворення, яка може бути реалізована у відповідних умовах. І тільки з 1997 р. спостерігається незначне збільшення числа носіїв токсигенних штамів *C. diphtheriae* порівняно з нетоксигенними.

В основі епідемічного підйому захворюваності лежить не тільки періодична закономірність процесу, але й неблагополуччя у формуванні колективного анитоксичного імунітету у щеплених внаслідок порушення календаря щеплень, широкого використання ослаблених вакцин та збільшення кількості нещеплених осіб у різних вікових групах. Все це призвело до накопичення значного неімунного прошарку дітей і дорослих. Так, у 1991 р. незахищеними (особи, які мали антитіла у титрах нижче 1:40) було 31,5 % дітей віком до 14 років і 30,4 % дорослих (табл. 1). Завдяки імунізації, що проводилась, кількість незахищених дітей віком до 14 років знизилась до 18,5 %, а дорослих — до 12,0 %. У 1993 р. показники становили 11,5 і 8,4 % відповідно. Це відразу відбилось на захворюваності дифтерією, і вона помітно починала знижуватися (мал. 2), але в 1994 р. кількість незахищених осіб зростає і становить 17,1 % серед дітей і 30,3 % серед дорослих. Після цього настав різкий спалах захворюваності на дифтерію дорослих.

Аналіз показав, що у дітей і дорослих в більшості випадків мали місце відхилення від уста-

Таблиця 1

Результати досліджень колективного імунітету до дифтерії населення м. Одеси (1991-2000 рр.)
($M \pm m$), %

Вік	Кількість незахищених осіб у різні роки									
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Діти	31,5 $\pm$ 1,1	18,5 $\pm$ 0,9	11,5 $\pm$ 0,7	17,1 $\pm$ 0,9	19,9 $\pm$ 3,3	21,6 $\pm$ 3,1	19,7 $\pm$ 3,3	20,4 $\pm$ 2,9	20,0 $\pm$ 4,0	23,1 $\pm$ 2,6
Дорослі	30,4 $\pm$ 2,2	12,0 $\pm$ 1,1	8,4 $\pm$ 0,9	30,3 $\pm$ 0,9	32,0 $\pm$ 2,6	35,5 $\pm$ 2,9	27,0 $\pm$ 2,6	34,6 $\pm$ 2,1	39,3 $\pm$ 2,8	26,4 $\pm$ 1,5

новленої схеми імунізації (подовження інтервалу між щепленнями, пропущення наступних щеплень, безпідставні розширення протипоказань до профілактичних щеплень проти дифтерії). Крім цього, однією з причин росту захворюваності на дифтерію слід вважати зниження дози антигену. З 1988 по 1992 рр. для вакцинації та ревакцинації дітей використовували вакцину АКДП-М, із зниженим вмістом антигену.

До проведення масових щеплень, коли відзначались багатолітня циклічність захворюваності на дифтерію, осінньо- зимова сезонність, висока захворюваність дітей до 5 років і незначна – дорослих, імунітет дорослих підтримувався за рахунок антимікробного компоненту в процесі імунізації. У роки епідемічного благополуччя, коли значно знизилась захворюваність і циркуляція токсигенних штамів збудника, значна ча-

стина дорослих втратила імунітет до дифтерії. Епідемічний процес розвивався на фоні відсутності природного імунного прошарку, що визначає переважання серед хворих на дифтерію дорослих. Слід відзначити, що в 1991-1992 рр. у більшості випадків дорослих щепили одноразово, без урахування анамнезу щодо щеплень. Такі особи на одноразове введення анатоксину не здатні дати адекватну імунну відповідь і формували антитіла в низьких титрах.

З 1996 р. відзначається поступове згасання епідемічного процесу, яке характеризувалось зниженням захворюваності та обмеженням циркуляції збудника.

Особливістю даної епідемії є висока захворюваність щеплених – як дітей, так і дорослих (табл. 2). Щорічно серед захворілих відмічається велика кількість щеплених осіб, яка серед

Таблиця 2

Кількість вакцинованих осіб, які захворіли на дифтерію в м. Одесі з 1992 по 2000 рр. ($M \pm m$), %

Вік	Кількість вакцинованих осіб у різні роки								
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Діти	82,8 $\pm$ 4,9	76,0 $\pm$ 8,5	72,0 $\pm$ 6,3	69,0 $\pm$ 7,1	57,9 $\pm$ 9,3	61,1 $\pm$ 10,8	69,4 $\pm$ 9,0	70,0 $\pm$ 12,3	75,0 $\pm$ 12,0
Дорослі	35,7 $\pm$ 3,6	45,6 $\pm$ 5,6	45,8 $\pm$ 3,5	54,0 $\pm$ 3,5	65,7 $\pm$ 5,8	53,8 $\pm$ 6,0	42,9 $\pm$ 7,6	72,1 $\pm$ 8,1	75,0 $\pm$ 8,0

дорослих зросла від 35,7 % у 1992 р. до 54,0 та 65,7 % у 1995 і 1996 р. відповідно. При цьому серед них не менше половини були щеплені правильно. У дітей кількість щеплених серед захворілих була більшою, але тільки четверта частина з них була щеплена правильно. У 1999-2000 рр. захворюваність на дифтерію серед щеплених осіб збільшилась, але також збільши-

лась кількість легких та атипових форм недуги. Необхідно також відзначити, що близько половини захворілих на дифтерію мали захисний титр антитіл.

Крім захворюваності щеплених, другою особливістю епідемічного процесу є виділення від хворих з тяжким перебігом хвороби нетоксигенних штамів збудника. У перший рік епідемії (1992)

діагноз дифтерії був підтверджений бактеріологічно у 62 % випадків, а в 38 % – був встановлений на підставі клінічних даних. Серед виділених збудників дифтерії токсигенні штами були у 43 % хворих, нетоксигенні – у 57 %. У наступні роки кількість хворих, в яких діагноз був встановлений на підставі лише клінічних даних, знизилась до 15,1 % у 1996 р., а у 2000 р. становила 10,7 %. У ці роки почастишали випадки, при яких від хворих виділяли токсигенні штами. Якщо у 1992 р. токсигенні штами виділяли від 43 % хворих, то у 1996 р. цей показник становив 80,8 %, залишаючись майже не змінним у наступні роки (80,1 % у 2000 р.). Також почастишали випадки виділення від хворих культур біовару *gravis* серед токсигенних штамів – з 30,0 % у 1992 р. до 76,7 % у 1996 р. та 78,8 % у 2000 р.

Кардинальною епідеміологічною особливістю дифтерії під час даної епідемії був віковий склад пацієнтів (мал. 2). З більше ніж 1000 хворих на дифтерію, що лікувалися, тільки 219 (21 %) становили діти віком до 10 років і ще 5 % – від 10 до 14 років. Всі інші хворі були дорослі: 12,8 % – віком від 15 до 20 років, 23,0 % – 21-30 років, 19,0 % – 31-40 років, 32,2 % – 41-50 років, особи старше 50 років становили 13,0 % хворих. Серед дітей найбільш уразливими були особи віком від 4 до 6 років – 38,4 % серед усіх хворих. Створюється враження, що у 1992-2000 рр. у місті були дві епідемії: мала – серед дітей і велика – серед дорослих. Перші захворювання, які мали місце у 1990-1991 рр., були серед дорослих, і тільки у 1992 р. з'явилися захворю-

вання серед дітей. У лютому-травні це були поодинокі випадки, а наприкінці року було зареєстровано 44 випадки дифтерії серед дітей (23 % від загальної кількості хворих). Захворюваність серед дітей слідувала після захворюваності серед дорослих і досягла максимуму у 1994 р., а захворюваність дорослих продовжувала зростати і дійшла максимуму у 1995 р. І тільки 1996 р. захворюваність дифтерією серед дорослих починає різко зменшуватись.

Клінічний аналіз 622 випадків дифтерії (157 дітей та 465 дорослих) виявив наступні особливості. Практично всі випадки захворювань були пов'язані з дифтерією ротоглотки (табл. 3). Серед дорослих переважали токсичні форми дифтерії – 42,0 % хворих, розповсюдженими формами перехворіли 17,0 % осіб, локалізованими – 32,3 %, комбінованими – 7,9 %. Ізольоване ураження гортані відмічалось у 0,8 % дорослих. У дітей переважали локалізовані форми – 42,6 % випадків, токсичні форми були зареєстровані у 26,2 %, розповсюджені – у 12,3 %, комбіновані – у 18,5 % хворих. Ізольоване ураження гортані було в 0,4 % дітей. У дітей і дорослих не було ізольованого ураження носа, а тільки в комбінації з дифтерією ротоглотки. Для порівняння відзначимо, що на початку ХХ сторіччя ізольована дифтерія носа реєструвалась у 20 % хворих, переважно у дітей першого року життя. Також практично не траплялись рідкісні форми дифтерії. Під час епідемії ми спостерігали тільки 1 випадок дифтерії ока в комбінації з дифтерією ротоглотки та 1 випадок дифтерії рани.

Таблиця 3

Частота різних форм дифтерії в м. Одесі у 1992-2000 рр. (M±m), %

Форма хвороби	Діти	Дорослі
Дифтерія ротоглотки	42,60±3,13	32,30±1,57
локалізована	12,30±2,08	17,00±1,26
розповсюджена	26,20±2,79	42,00±1,65
токсична		
Комбіновані форми (ротоглотка+гортань, ротоглотка+ніс, ротоглотка+ніс+гортань)	18,50±2,46	7,90±0,91
Дифтерія гортані	0,40±0,09	0,80±0,91
Всього	100,0	100,0

Комбіновані форми дифтерії характеризувались ураженням ротоглотки і гортані (53 випадки – 17 дітей та 36 дорослих) або ротоглотки, гортані і носа (18 спостережень – 12 дітей і 6

дорослих). Комбіновані форми дифтерії у дітей перебігали тяжче, ніж у дорослих, і супроводжувались високою летальністю (47,6 % у дітей та 14,7 % у дорослих). Початок хвороби був гос-

трим у 71,8 % осіб на відміну від поступового розвитку дифтерії в минулому. Скарги не відрізнялись різноманітністю. Головними скаргами з перших годин хвороби були: загальна слабкість і біль у горлі – у всіх, причому у 62,1 % хворих біль у горлі був інтенсивним. У більшості пацієнтів знижувався апетит, при токсичних формах порушувався сон. Температурна реакція була у 97 % хворих, у 83 % вона досягала фебрильних цифр вже в перший день недуги і була більш тривалою у хворих з комбінованими й токсичними формами. На біль голови, частіше не різкий, скаржились 40 % пацієнтів, на нудоту, блювання – 13 %, озноб, біль у суглобах – 14 %.

Гіперемія слизової ротоглотки з ціанотичним відтінком відмічалась у 92 % випадків, у 8 % хворих була яскрава гіперемія. У більшості обстежуваних вже на ранніх строках – 1-2-й день хвороби – відзначалась набряклість мигдаликів і розповсюдження набряку на дужки, язичок, м'яке піднебіння. Нальоти у 7,7 % у перші дні хвороби легко знімалися шпателем без кровоточивості слизової. Однак вони швидко збільшувались, ставали щільними, фібринозними (на 2-4-й день недуги), розповсюджувались за межі мигдаликів – на м'яке піднебіння, задню стінку глотки; з'являлась кровоточивість після зняття нальотів шпателем.

У більшості осіб (91,1 %) нальоти мали типовий біло-сірий колір, однак у 8,9 % вони були біло-жовтого кольору внаслідок комбінування дифтерійної палички з коковою флорою. Наліоти зберігались до 3 днів у 15 % хворих (переважно при локальній формі дифтерії ротоглотки), від 3 до 5 днів – у 56,8 %, більше 5 днів – у 28,2 % хворих. Довше зберігались нальоти при токсичних формах дифтерії, пізно розпочатому лікуванні сироваткою й у хворих з декомпенсованим тонзилітом. У 34,2 % спостережуваних зміни в ротоглотці (ступінь набряку слизової, інтенсивність нальотів) були асиметричними, що було рідким явищем при дифтерії минулих років. Реакція з боку регіонарних лімфовузлів у більшості хворих була помірною, але при токсичних формах вони збільшувались до значних розмірів, ставали щільними та болючими. Набряк підшкірної клітковини шиї у більшості пацієнтів з'являвся на 2-3-й день хвороби. У 10,7 % осіб набряк був щільним, болючим при пальпації.

Ураження гортані при дифтерії як у дітей, так і у дорослих частіше було вторинним, ос-

кільки мало місце розповсюдження процесу із слизової оболонки ротоглотки на дихальні шляхи. Первинний дифтерійний круп виникав рідко: у 27,6 % дітей та 10,0 % дорослих, переважно у хворих, які перенесли тонзилектомію. Симптоми крупу з'являлись або водночас з ураженням ротоглотки (9,5 % дітей та 10,0 % дорослих), або пізніше – на 3-5-й день від початку хвороби (62,9 % дітей та 80,0 % дорослих). Клінічні прояви дифтерійного крупу у дітей і дорослих були різні. У дітей він розпочинався з характерного «крупозного» (грубого, «гавкаючого») кашлю. Через 12-24 год, у деяких випадках – через 2 доби приєднувалась сиплість голосу, яка прогресувала аж до афонії протягом 1-2 діб. Одночасно із зміною голосу, а в деяких випадках через 2 доби приєднувалась задишка. Для клініки дифтерійного крупу у дітей був характерний поступовий розвиток і чітка циклічність перебігу хвороби.

Клінічні прояви початкового періоду крупу у дорослих були виражені нечітко та затушовувались симптомами інтоксикації. «Гавкаючий» кашель відзначався у 9,5 % хворих. На ураження дихальних шляхів вказувала сиплість голосу, яка потім змінювалась афонією, згодом приєднувалась дихальна недостатність. Більшість випадків дифтерійного крупу в дорослих перебігала без стенозу (47,6 %) або зі стенозом I ступеня (14,3 %). Розповсюджений круп зі стенозом II або III ступеня частіше спостерігався у дітей (72,0 %), ніж у дорослих (38,1 %), і був прогностично несприятливим симптомом.

При первинному крупі відзначався поступовий початок хвороби з гарячкою, яка сягала фебрильних цифр, і слабо вираженими симптомами інтоксикації. Захворювання в більшості випадків розцінювалось як ГРВІ. Діагноз дифтерії у більшості встановлювали тоді, коли патологічний процес розповсюджувався на ротоглотку. Клінічні прояви ізольованої дифтерії гортані нагадували клініку ГРВІ. Істинний діагноз підтверджували бактеріологічними дослідженнями.

Особливістю клінічного перебігу сучасної дифтерії є велика частота ускладнень. Так, дифтерійний міокардит реєструвався у 98 % хворих з токсичними формами дифтерії, у 80 % випадків – при розповсюдженій формі хвороби і у 50 % – при локальованих формах й був причиною смерті у 43 % дорослих і 61 % дітей.

При комбінованих формах, які перебігали з ураженням дихальних шляхів, друге місце за

частотою серед ускладнень займала пневмонія (81,7 % дітей і 45,2 % дорослих), яка послужила причиною летального вислід у 36,7 % дітей і 10,0 % дорослих. Токсичні форми дифтерії ускладнювались пневмонією в 20 % випадків.

На третьому місці за частотою ускладнень у дітей перебувало ураження нирок у вигляді гострого токсичного нефрозу (нефрозонефриту) – 53,3 %, а у дорослих – гострого токсичного нефрозу (53,8 %) та полінейропатій (66,7 %). Гостра ниркова недостатність встановлена у 21,7 % померлих дітей і 16,7 % дорослих й стала причиною смерті відповідно у 4,3 і 3,3 % з них. Необхідно відмітити, що неврологічні ускладнення розвивались тільки у 13,3 % дітей, які перенесли токсичні форми дифтерії у вигляді помірно виражених бульбарних порушень.

При тяжкому перебігу дифтерії (комбіновані та токсичні форми) у більшості пацієнтів розвивалося декілька ускладнень: по 3 – у 35,7 % дітей і 20,2 % дорослих, по 2 – у 35,7 і 46,1 % відповідно; по одному – у 28,6 % дітей і 24,7 % дорослих. У 9 % дорослих розвинулося 4 ускладнення.

Серед рідкісних ускладнень дифтерії, що не спостерігались при дифтерії на початку сторіччя, необхідно відмітити сепсис і кахексію, які були встановлені нами у 8 дорослих на фоні полінейропатії з парезами кінцівок і дихальної мускулатури, що вимагало годування через назогастральний зонд та штучної вентиляції легень протягом тривалого часу. Етіологічною причиною сепсису було інфікування госпітальними штамами *S. aureus*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, які мали високу резистентність до більшості антибіотиків.

Летальність серед дітей була вищою ($9,91 \pm 1,52$ %) порівняно з дорослими ($3,42 \pm 0,53$ %; $P < 0,001$), досягла в окремі роки 16,6 % у дітей і 5,4 % серед дорослих.

Таким чином, епідемічний процес дифтерії в Одесі характеризувався інтенсивною циркуляцією нетоксигенних штамів *C. diphtheriae* на фоні значного неімунного прошарку населення, високою захворюваністю серед дорослих і щеплених осіб.

Клініка сучасної дифтерії зазнала значної еволюції порівняно з дифтерією початку сторіччя.

Кардинальними відмінними особливостями є гострий початок хвороби, виражений біль у горлі, велика частка токсичних форм і ускладнень, висока летальність, особливо серед дітей.

Література

1. Деміховська О.В. Мінливість епідемічного процесу дифтерії як результат взаємодії соціальної та біологічної підсистем: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 1999. – 38 с.
2. Оксик В.Г. Особливості епідемічного процесу дифтерії та шляхи удосконалення заходів специфічної профілактики: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 1999. – 40 с.
3. Чудная Л.М., Оксик В.Г., Красюк Л.С. Эпидемиологическая ситуация по дифтерии на Украине // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – №1 – С. 10-12.
4. Деміховська Е.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика дифтерии на Украине // Там же. – 2000. – № 2 – С. 22-25.
5. Васильев К.Г., Лаврюкова С.Я. Эпидемиологические особенности дифтерии в Одессе за 100 лет (1896-1995) // Там же. – 1998. – № 2. – С. 25-27.
6. Турьянов М.Х., Беляева Н.М., Царегородцев А.Д. Дифтерия. – М.: Медицина, 1996. – 252 с.

CLINICAL AND EPIDEMIC PECULIARITIES OF DIPHTHERIA BY MATERIALS OF EPIDEMIC 1992-2000 IN ODESA

A.I. Savchuk, A.M. Mychailova

SUMMARY. The analysis of diphtheria epidemic process and peculiarities of its clinical manifestations in 622 patients with various forms of the disease are adduced in this article. It was shown that diphtheria epidemic process is characterized by intensive circulation of non-toxicogenic strains of *C. diphtheriae* on the background of considerable non-immune stratum of population, high morbidity, among adults and vaccinated persons. Peculiarities of the clinical manifestations are acute onset of the disease, severe sore throat, high quantity of toxic forms and complications, high mortality, especially among children.

© Полукчи О.К., Малий В.П., Нартов П.В., 2001
УДК 616.931.915-39-074

О.К. Полукчи, В.П. Малий, П.В. Нартов

СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА ЙОГО КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ХВОРИХ НА ДИФТЕРІЮ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Обстежено 71 хворого на дифтерію ротоглотки. Встановлено, що у таких осіб в період розпалу недуги відбувається активізація антиоксидантної системи, про що свідчить зростання в сироватці крові рівня вітамінів А, Е та їх метаболітів. У хворих на тяжкі форми відбувається швидке виснаження антиоксидантного захисту.

При інфекційних хворобах утворення вільних радикалів є важливим фактором протиінфекційного захисту. Але надлишкове або непомірне утворення активованих форм кисню та його сполук (супероксид-аніону, перекису водню, гідроксильних радикалів, нітроксиду) може бути причиною пошкодження й загибелі клітин макроорганізму. Це пов'язується з радикалами кисню, які спроможні викликати значні пошкодження тканин, наприклад деградацію ДНК, гіалуронової кислоти, колагену, еластину та активацію перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [1-3]. Активація ПОЛ відбувається при багатьох хворобах, у тому числі й при дифтерії [4]. При цьому в першу чергу уражається ліпідний компонент клітинних мембран, що призводить до прискореного розчинення мембранних ліпопротеїдів у міокарді, печінці, нирках, легенях [2, 5]. Посилене ПОЛ сприяє накопиченню в тканинах і клітинах простагландинів, лейкотрієнів, кислих сполук, які знижують рН середовища, порушують іонний транспорт [1, 2].

В організмі існує спеціальна антиоксидантна система (АОС), яка регулює процеси ПОЛ і рівень сполук кисню в клітинах. До неї належать глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза, каталаза та інші [1, 6]. Значні антиоксидантні властивості мають також вітаміни Е й А та продукти їх метаболізму [7, 8]. Вітамін Е стимулює гуморальний імунітет і фагоцитоз, регулює проходження білка та інших речовин через ендотелій судин [8, 9]. Але, якщо процеси ПОЛ у хворих на дифтерію в літературі висвітлено досить повно, то роль вітамінів А, Е та їх метаболітів вивчено, на наш погляд, недостатньо.

Метою роботи було вивчити динаміку рівня вітамінів А, Е та їх метаболітів у хворих на дифтерію залежно від клінічних форм хвороби.

Матеріали і методи

Обстежено 71 хворого на дифтерію ротоглотки (37 чоловіків і 34 жінки), віком від 18 до 45 років. Діагноз дифтерії підтверджено бактеріологічно у всіх випадках. Залежно від тяжкості недуги хворих було розділено на 3 групи. I групу склали 23 особи з легкими, II – 22 із середньотяжкими й III – 26 пацієнтів з тяжкими формами хвороби. Слід зазначити, що у пацієнтів I групи специфічних ускладнень дифтерії не було, в той час як у II групі міокардити діагностовані у 3 осіб (13,6 %). У хворих з тяжкими формами дифтерії міокардити виникали в 100 % випадків. Обстеження проводили в динаміці – у період розпалу, ранньої і пізньої реконвалесценції. У сироватці крові вивчали загальний показник антиоксидантної активності (АОА), а також показники α -токоферолу (б-ТФ), окисленого токоферолу (ОТФ), α -токоферилхінону (ТФХ), вітаміну А (віт. А) та каротину (КТ). Контрольну групу склали 15 здорових осіб.

Результати досліджень та їх обговорення

У таблиці 1 наведені результати досліджень на 1-му тижні хвороби. Встановлено, що в гострий період у всіх групах хворих підвищувались показники антиоксидантного захисту, і найвищими вони були у хворих III групи. Так, в осіб з легкими формами у сироватці крові дещо підвищувались показники АОА, α -ТФ, ТФХ, віт. А, КТ, але достовірно ($P < 0,05$) контроль перевищував лише рівень КТ. Рівень ОТФ не знижувався ($P > 0,05$). Динаміка показників у хворих із середньотяжкими формами нагадувала попередню, але з тією різницею, що зміни були значнішими. Рівень віт. А, КТ, ТФХ значно перевищував контроль ($P < 0,05$), показник ОТФ знижувався порівняно з контролем ($P < 0,05$). При тяжких формах дифтерії рівень АОА значно перевищував контроль ($P < 0,05$),

Таблиця 1

Показники антиоксидантної системи у хворих на дифтерію в різні періоди ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Група хворих		
		I	II	III
Період розпалу				
АОА, ум. од.	0,80±0,09	1,20±0,31	1,05±0,10	1,42±0,27*
α-ТФ, мкмоль/мл	0,140±0,022	0,180±0,020	0,130±0,070	0,410±0,009* ^{1, 2}
ТФХ, Д/мл	0,50±0,09	0,54±0,09	0,26±0,06* ¹	1,38±0,22* ^{1, 2}
ОТФ, мкмоль/мл	0,058±0,008	0,052±0,006	0,036±0,004* ¹	0,021±0,006* ^{1, 2}
Віт. А, мкмоль/мл	0,007±0,003	0,015±0,003	0,018±0,001*	0,029±0,005* ^{1, 2}
КТ, мкмоль/мл	0,032±0,005	0,072±0,014*	0,018±0,003* ¹	0,182±0,032* ^{1, 2}
Період ранньої реконвалесценції				
АОА, ум. од.	0,80±0,09	1,61±0,20*	1,19±0,21	0,41±0,10* ^{1, 2}
α-ТФ, мкмоль/мл	0,140±0,022	0,230±0,010*	0,190±0,050	0,840±0,040* ^{1, 2}
ТФХ, Д/мл	0,50±0,09	0,46±0,04	0,34±0,07	2,93±0,19* ^{1, 2}
ОТФ, мкмоль/мл	0,058±0,008	0,064±0,004	0,054±0,009	0,043±0,010
Віт. А, мкмоль/мл	0,007±0,003	0,012±0,004	0,012±0,004	0,60±0,020* ^{1, 2}
КТ, мкмоль/мл	0,032±0,005	0,024±0,002	0,039±0,006	0,220±0,020* ^{1, 2}
Період пізньої реконвалесценції				
АОА, ум. од.	0,80±0,09	1,52±0,28*	1,32±0,18*	0,62±0,21
α-ТФ, мкмоль/мл	0,140±0,022	0,140±0,020	0,220±0,040	0,080±0,020* ^{1, 2}
ТФХ, Д/мл	0,50±0,09	0,52±0,06	0,47±0,06	0,41±0,12
ОТФ, мкмоль/мл	0,058±0,008	0,075±0,005	0,061±0,011	0,047±0,008 ¹
Віт. А, мкмоль/мл	0,007±0,003	0,014±0,002	0,016±0,003	0,004±0,001 ^{1, 2}
КТ, мкмоль/мл	0,032±0,005	0,026±0,003	0,057±0,005* ¹	0,023±0,007 ²

Примітки (тут і далі): * – достовірна різниця ($P < 0,05$) порівняно з контролем; ¹ – з I групою; ² – з II групою.

а концентрації α -ТФ, ТФХ, ОТФ, віт. А, КТ – ще й відповідні показники у хворих з легким перебігом. Рівень ОТФ у цей період був низьким ($P < 0,05$).

У період ранньої реконвалесценції (2-й тиж. хвороби) стан антиоксидантної системи відрізнявся від попереднього. У хворих I групи рівні АОА і α -ТФ підвищувались і значно перевершували контроль ($P < 0,05$), у той час як в сироватці крові концентрації віт. А, КТ та ТФХ починали знижуватись ($P > 0,05$). У хворих II групи динаміка факторів антиоксидантного захисту нагадувала попередню, але зміни наставали значно повільніше. Зовсім іншу динаміку показників встановлено у хворих III групи. У цей період рівень АОА різко знижувався і достовірно відрізнявся від значень в інших групах і в контролі ($p < 0,05$). Показники α -ТФ перевищували контроль у 6 разів, а рівень ТФХ, віт. А, КТ – відповідно у 5,8, 8,5 і 6,8 разу. Це свідчило про значну мобілізацію антиоксидантної системи в цей

період, але зниження показників АОА говорить про її виснаження.

У період пізньої реконвалесценції (I, II групи – 3-й тиждень, а III група – 5-й тиждень від початку хвороби) показники АОА у хворих I і II груп були підвищеними ($P < 0,05$), хоча мали тенденцію до зниження. У I групі інші показники були в межах коливань здорових осіб, крім рівня віт. А, але й тут різниця не була достовірною ($P > 0,05$). У хворих II групи в цей період дещо підвищеними були концентрації α -ТФ, віт. А ($P > 0,05$) і КТ ($P < 0,05$). У хворих III групи в період пізньої реконвалесценції показник АОА залишався низьким ($P > 0,05$). Привертає увагу той факт, що рівень α -ТФ ($P < 0,05$) був низьким.

Таким чином, у хворих на дифтерію в період розпалу недуги відбувається значна активація антиоксидантної системи, де значну роль відіграє α -ТФ та його метаболіт – ТФХ, який та-

кож має значні антиоксидантні властивості [7]. У цей період нами встановлено прямий помірний кореляційний зв'язок між АОО та вмістом у сироватці крові вітаміну Е ($r=0,402$, $P<0,05$).

При легких формах дифтерії протягом всього періоду хвороби спостерігалася висока активність антиоксидантної системи крові. При середньотяжких формах активізація АОО розпочиналася пізніше і в період ранньої реконвалесценції досягала свого піку. При тяжких формах дифтерії в період розпалу активізація АОО була швидкою та високою, що призводило до її швидкого виснаження.

Наслідком зниження активності АОО є розвиток дисбалансу між системами про- та антиоксиданти у бік переваги перших. Це призводить до посилення процесів ПОЛ [5, 10]. ПОЛ має значення і в розвитку імунopatологічних процесів, наприклад автоімунізації, що в свою чергу може призвести до розвитку специфічних ускладнень [5]. При підвищеній ліпідній пероксидації в автоімунізації організму важливіше значення має імунodefіцитний стан щодо тимуспохідної популяції клітин-супресорів, внаслідок чого розвиваються клони лімфоцитів проти автоантигенів [5]. Важливе значення має альтерація тканин продуктами ПОЛ, коли антигени тканин стають чужорідними і для їх елімінації утворюються антитіла [5]. Ймовірно, що саме ці механізми присутні в патогенезі дифтерійної інфекції та її ускладнень.

Таким чином, можна припустити, що стресові ситуації, які супроводжують перебіг тяжких форм дифтерії, заздалегідь ставитимуть підвищені вимоги до антиоксидантного захисту, важливим фактором якого є вітаміни Е, А та їх продукти. Ці моменти обґрунтовують застосування в терапії тяжких форм дифтерії препаратів антиоксидантної групи.

Висновки

1. У хворих на дифтерію в період розпалу відбувається активізація антиоксидантної системи, ступінь якої залежить від тяжкості недуги.

2. Період реконвалесценції тяжких форм хвороби супроводжується тривалою недостатністю антиоксидантної системи.

Література

1. Бактериальный эндотоксикоз / Б.З. Шенкман, М.А. Андрейчин, С.А. Степанов, Н.В. Богомоллова. – Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1991. – 240 с.

2. Миронов В.Ю., Липковская И.В., Лосада Э., Гудзь В.А. Перекисное окисление липидов в клинике и патогенезе инфекционных болезней // Врачеб. дело. – 1988. – № 6. – С. 119-122.

3. Дейнеко Н.Ф., Сергиенко Е.И. Монооксид азота и его роль в развитии хронических воспалительных заболеваний толстой кишки // Проблемы медичної науки та освіти. – 2000. – № 1. – С. 82-86.

4. Нартов П.В. Стан калікреїн-кінінової системи і динаміка перекисного окислення ліпідів у хворих на дифтерію ротоглотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 1998. – 15 с.

5. Агишева К.Н., Салихов И.Г. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы у больных системной красной волчанкой // Клин. медицина. – 1990. – № 4. – С. 99-101.

6. Ахмедов Д.Р. Клинико-патогенетическое значение антиоксидантной системы при инфекционных заболеваниях // Там же. – 1994. – № 1. – С. 24-26.

7. Айдарханов Б.Б., Ланкина Э.А., Ленская Е.Г. Молекулярные аспекты механизма антиоксидантной активности витамина Е: особенности действия α - и γ -токоферолов // Вопр. мед. химии. – 1989. – № 3. – С. 2-9.

8. Афанасьева Ю.И., Бронихина Т.В. Витамин Е: значение и роль в организме // Успехи соврем. биологии. – 1980. – Т. 104, вып. 3. – С. 400-411.

9. Шармаков А.Т., Айдарханов Б.Б. Влияние витамина Е на окислительный метаболизм макрофагов // Бюлл. эксперим. биологии. – 1986. – № 6. – С. 723-725.

10. Тихомирова О.В., Говорова Л.В., Дубинина Е.Е. Оценка состояния оксидантного стресса у детей с локализованными формами дифтерии ротоглотки // Инфектология. Достижения и перспективы: Мат. научн. конф. – С-Пб., 1996. – С. 204-205.

ANTIOXIDANT SYSTEM STATUS AND ITS CLINICAL IMPORTANCE IN PATIENTS WITH DIPHTHERIA

O.K. Polukchi, V.P. Maly, P.V. Nartov

SUMMARY. *There were examined 71 patients with diphtheria of rhinopharynx. The activation of antioxidant system was ascertained to occur in such persons during the period of disease height. The increase of the level of vitamins A, E and their metabolites in blood serum testifies about it. Rapid exhaustion of antioxidant protection occurs in patients with severe forms of the disease.*

© Колектив авторів, 2001
УДК 616.921.5-036.2

О.О. Бобильова, А.П. Міроненко, В.О. Мухопад, М.М. Аронова, В.В. Гусаков,
Г.С. Хмельницька

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ І ВІРУСОЛОГІЧНИЙ НАГЛЯД ЗА ГРИПОМ У 2000 Р. В УКРАЇНІ

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

Наведено стан системи епідеміологічного нагляду за грипом в Україні у контексті глобальної системи нагляду ВООЗ. З 1999 р. у країні запроваджено на час епідемій пообласне щотижневе статистичне епідеміологічне і вірусологічне стеження за грипом. Нововведення суттєво підвищило оперативність і епідеміологічну обґрунтованість імплементацій на державному й обласних рівнях та ефективність протиепідемічних заходів. В динаміці розглянуто перебіг епідемії грипу в Україні у 2000 р., протиепідемічні заходи та систему вірусологічного нагляду.

Програма грипу ВООЗ була заснована у 1948 р. [1] і через 50 років вже охопила 110 Національних центрів грипу у 83 країнах (включно з Україною) та 4 співпрацюючі центри ВООЗ (Атланта, Лондон, Мельбурн, Токіо). Програма зосереджена переважно на етіологічному нагляді, в той же час ВООЗ [2] визнає важливість епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами для уможливлення визначення пріоритетів стратегічних рішень, планування й імплементацій, мобілізації ресурсів та їх розміщення і раннього виявлення епідемій. Вірусологічний нагляд набуває особливого значення у зв'язку з можливістю нової пандемії грипу [1, 3, 4]. Стосовно грипу ВООЗ рекомендує [5] щотижневий збір інформації щодо кількості захворювань, їх вікового розподілу, летальності, протиепідемічних заходів. Збір інформації здійснюється в контрольних точках (сімейні лікарі, медичні заклади), а також інших можливих закладах (лікарні, поліклініки, пункти першої допомоги, лабораторії, статистичні служби).

Проте, навіть у країнах з розвиненими системами нагляду за грипом збір інформації неповний, вибірковий. Так, наприклад, у США [6] інформацію надають епідеміологи штатів (приблизні розрахунки активності грипу), близько 140

сімейних лікарів-добровольців, 70 лабораторій, статистичні бюро у 121 місті (смертність, пов'язана з пневмонією і грипом). Методи визначення активності грипу різні в різних штатах. У Російській Федерації [7] епідеміологічний нагляд здійснюється шляхом збору статистичної інформації у 45 містах Росії і країн СНД.

В Україні до 1999 р. епідеміологічний нагляд здійснювався лише шляхом збору статистичної інформації щотижнево цілорічно у 10 контрольних містах (Вінниця, Дніпропетровськ, Донецьк, Запоріжжя, Київ, Львів, Одеса, Сімферополь, Харків, Чернігів). В епідемічний період контрольні міста, а м. Київ цілорічно, подають інформацію щоденно. Результати епідеміологічного і вірусологічного нагляду повідомлялися [2]. З 1999 р. на додаток до чинної системи нагляду (Наказ МОЗ України № 30 від 09.02.98 р.) на період епідемій МОЗ України запроваджує ще семиденний збір статистичної та епідеміологічної інформації по всіх областях (кількість хворих, з них дітей, віковий розподіл хворих дітей, госпіталізовано, з них дітей, померло, з них дітей, епідеміологічний коментар, протиепідемічні заходи), а також вірусологічної інформації (виділено штамів вірусів грипу, кількість досліджень на курячих ембріонах, дослідження не проводились). По закінченні епідемії всі області надають звіти (детальна епідеміологічна характеристика епідемії, ефективність неспецифічних протиепідемічних заходів, зокрема закриття шкіл, ефективність вакцинації, економічні збитки від епідемії, стан вірусологічного нагляду).

За повідомленням ВООЗ [8], в епідемічний у північній півкулі сезон 1999-2000 рр. помірні та інтенсивні епідемії грипу сталися в Америці, Азії та Європі. У Північній Америці спалахи реєструвалися у жовтні, досягли піку на III тижні грудня і продовжувалися до I тижня лютого. В Японії та більшості країн Західної Європи спалахи були

зареєстровані у грудні, а в січні грип широко розповсюдився в Європі, Північній Америці та деяких країнах Азії. У південній півкулі спостерігалась спорадична активність грипу.

У більшості країн [8] домінували віруси грипу A(H3N2) – переважно A/Москва/10/99 та A/Панама/2007/99. Віруси грипу A(H1N1), переважно A/Нью Каледонія/20/99, також A/Бейерн/7/95, викликали спалахи у Гонконгу, Японії та Іспанії. У деяких країнах віруси грипу В циркулювали поряд з А. Більшість ізолятів була антигеноспоріднена з В/Беджинг/184/93 та В/Яманаші/166/98. На наступний епідемічний сезон для північної півкулі ВООЗ рекомендує [8] вакцину у складі A/Москва/10/99(H3N2), A/Нью Каледонія/20/99(H1N1), В/Беджинг/184/93.

Метою роботи було проаналізувати динаміку епідемії грипу в Україні у 2000 р., протиепідемічні заходи та систему вірусологічного нагляду.

Матеріали і методи

Використано статистичну, епідеміологічну та вірусологічну інформацію стосовно останньої епідемії грипу в Україні.

Результати досліджень та їх обговорення

В Україні епідемія грипу почалася на 52-му тижні 1999 р. (20-26.12) у м. Одеса та на 2-му тижні 2000 р. (10-16.01) у Чернігівській, Донецькій та Миколаївській областях. За I семиденку (13-19.01.00) епідемія охопила 8 областей (Вінницька, Дніпропетровська, Донецька, Запорізька, Луганська, Миколаївська, Черкаська, Чернігівська). В Одеській, Херсонській, Хмельницькій областях інтенсивність епідемічного процесу досягла рівня спалахів. За семиденку у країні перехворіло на грип та інші ГРІ 340 160 осіб, з них 41 % дітей. Вірусологічні дослідження на курячих ембріонах проводились у 7 областях (Волинська, Донецька, Одеська, Полтавська, Тернопільська, Херсонська, Черкаська). У м. Одеса було виділено 3 ізоляти вірусу грипу, які були ідентифіковані в лабораторії грипу КНДІЕІХ як A(H1N1).

За II семиденку (20-26.01.00) епідемія охопила 11 областей (Чернігівська, Сумська, Київська, Полтавська, Черкаська, Вінницька, Дніпропетровська, Луганська, Донецька, Запорізька, Миколаївська). На рівні спалахів інтенсивність

епідемічного процесу була в АР Крим і 10 областях (Львівська, Закарпатська, Чернівецька, Тернопільська, Рівненська, Житомирська, Кіровоградська, Одеська, Харківська, Херсонська). За семиденку у країні було зареєстровано 942 490 захворювань на грип та інші ГРІ, з них 40 % у дітей. З початку епідемії було 5 летальних випадків грипу. Дослідження на курячих ембріонах проводились у 4 областях (Дніпропетровська, Донецька, Полтавська, Черкаська). Було зроблено висновок про 2 хвилі грипу в країні. Перша хвиля охопила лише Одесу. Тривалість епідемії (4 тижні), відносна помірність (перевищення епідпорогів по тижнях: 8, 16, 48, 40 %), сезонна першочерговість відповідають особливостям грипу A(H1N1) в Україні. Друга епідемічна хвиля охопила на 2-му тижні року Чернігівську, Донецьку, Миколаївську області і розповсюджувалась. Прогнозувалося подальше поширення епідемії з охопленням всіх областей. У I кварталі року очікувалося 4,5 млн захворювань на грип та інші ГРІ, 8 % населення країни (зареєстровано було 4 320 125 випадків, похибка 4 %). Найімовірнішим збудником II хвилі прогнозувались віруси грипу A(H3N2).

За III семиденку (27.01-02.02.00) епідемія охопила 17 областей, у решті областей (Львівська, Закарпатська, Тернопільська, Івано-Франківська, Хмельницька, Чернівецька, Житомирська) й АР Крим – спалахи. В Україні було зареєстровано 658 204 захворювання на грип та інші ГРІ (на 9 % більше від показника попередньої семиденки). Серед хворих було 35 % дітей. Від початку епідемії було зареєстровано 7 летальних випадків грипу. Дослідження на курячих ембріонах проводились у 6 областях (Дніпропетровська, Донецька, Закарпатська, Полтавська, Хмельницька, Черкаська). На наступну семиденку прогнозувалося охоплення епідемією західних областей і спад її в інших регіонах, загальне зниження захворюваності і кількості уражених областей. Закінчення епідемії очікувалося на VI семиденці (17-23.02.00).

На IV семиденці (03-09.02.00) інтенсивність епідемічного процесу у 15 областях була на епідемічному рівні, у 9 областях (Волинська, Чернівецька, Івано-Франківська, Житомирська, Черкаська, Одеська, Луганська, Тернопільська, Хмельницька) і АР Крим – на рівні спалахів. У 4 епідемічних областях попередньої семиденки спалахи тривали, у 3 областях (Закарпатська, Львівська, Тернопільська) – інтенсифікація до

епідемічного рівня. За семиденку було зареєстровано 522 757 захворювань на грип та інші ГРІ (34 % у дітей), що на 21 % нижче за попередню, і 4 летальні випадки грипу. Дослідження на курячих ембріонах проводились у 9 областях (Волинська, Дніпропетровська, Донецька, Закарпатська, Київська, Полтавська, Харківська, Хмельницька, Черкаська). На наступну семиденку прогнозувалося подальше зниження захворюваності і кількості епідемічних областей.

На V семиденці (10-16.02.00) активність епідемічного процесу у 7 областях (Рівненська, Вінницька, Чернігівська, Полтавська, Дніпропетровська, Донецька, Запорізька) була на епідемічному рівні, у 9 областях (Волинська, Львівська, Закарпатська, Чернівецька, Київська, Сумська, Одеська, Миколаївська, Херсонська) – на рівні спалахів, у 8 областях і АР Крим – на спорадичному рівні. У жодній з областей не спостерігалось інтенсифікації епідемічного процесу. Кількість епідемічних областей за семиденку знизилась на 8, зі спалахами – на 1, у 8 областях і АР Крим захворюваність знизилась до спорадичного рівня. За семиденку всього було зареєстровано 375 198 захворювань, з них 38 % у дітей, зниження на 28 % (у дітей на 21 %). Від початку епідемії було 14 летальних випадків грипу. Дослідження на курячих ембріонах проводились у 8 областях (Волинська, Дніпропетровська, Донецька, Закарпатська, Київська, Полтавська, Харківська, Черкаська) і м. Києві.

На VI, останній, епідемічній семиденці (17-23.02.00) активність грипу на рівні спалахів була зареєстрована у 8 областях (Львівська, Рівненська, Вінницька, Київська, Чернігівська, Полтавська, Дніпропетровська, Запорізька). Всього у країні за семиденку перехворіло на грип та інші ГРІ 303 341 особа (з них 43 % дітей) – зниження на 19 % (дітей на 9 %), було зареєстровано 2 летальні випадки грипу. Дослідження на курячих ембріонах проводились у 6 областях (Дніпропетровська, Закарпатська, Київська, Полтавська, Харківська, Черкаська). Київська міська СЕС виділила гемаглютинуючі агенти.

Від початку епідемії перехворіло 2 801 485 осіб, з них 38 % дітей, було зареєстровано 16 летальних випадків грипу (4 дітей, 2 підлітки, 10 дорослих) у 12 областях, м. Київ і м. Севастополь. Попереднього року за 6 епідемічних семиденок було зареєстровано 2 893 951 захворювання на грип та інші ГРІ. Найвищі показники захворюваності від початку епідемії 2000 р.

були зареєстровані у м. Києві (865,6 на 10 000 осіб), Херсонській (818,4), Київській (771,3), Полтавській (738,5), Дніпропетровській (725,8) областях, м. Севастополь (719,8), Чернігівській (682,7), Донецькій (662,6), Черкаській (645,9), Запорізькій (636,6), Вінницькій (623,2), Сумській (599) областях. Показник захворюваності по Україні дорівнював 557,6 на 10 000 осіб.

В усіх областях й АР Крим запроваджувались протиепідемічні заходи, обсяг яких визначався активністю епідемічного процесу. У 6 областях (Дніпропетровська, Донецька, Миколаївська, Рівненська, Херсонська, Чернігівська) додатково було залучено 927 лікарів і 1 097 середніх медичних працівників. У 4 областях (Дніпропетровська, Донецька, Рівненська, Чернігівська) додатково було виділено 389 автомашин. У Миколаївській, Рівненській і Херсонській областях було перепрофільовано 723 ліжка.

Як протиепідемічний захід закривались школи та інші навчальні заклади в усіх областях і АР Крим. Всі школи були закриті у Дніпропетровській, Житомирській, Тернопільській областях і м. Києві. У середньому було закрито 55 % (5-100 % шкіл; за оперативними даними Міністерства освіти на 04.02.00 в Україні було закрито 7 207 шкіл із загальною кількістю 3 396 700 учнів). 19 областей і м. Київ повідомили про зниження захворюваності школярів у середньому на 34 % (9-53 %). Закарпатська, Запорізька, Сумська і Тернопільська області зазначили також скорочення тривалості епідемії. Тернопільська область констатувала відсутність піку епідемії. За підрахунками міської СЕС, у Києві цей захід відвернув економічні збитки на суму 4 470 000 грн, по Україні це має орієнтовно скласти 87 млн грн.

В АР Крим і 24 областях у передепідемічний період було щеплено проти грипу 205575 осіб. За неповними даними, вакциною «Інфлувак» було щеплено 55 491, «Флюарикс» – 30 239, «Ваксигрип» – 5 288 осіб. За бюджетні кошти було щеплено 57265, гуманітарними вакцинами – 13 136, за кошти підприємств, установ, організацій – 12 295, за кошти громадян – 14 558 осіб. 11 областей провели оцінку вакцинації, всі зазначили її ефективність.

Дослідження на курячих ембріонах носоглоткових змивів від хворих проводились в АР Крим й 11 областях (Волинська, Дніпропетровська, Донецька, Житомирська, Закарпатська, Київська, Одеська, Полтавська, Харківська, Хмельницька, Черкаська) і м. Київ. Усього було

досліджено 1 745 змивів, виділено 9 штамів вірусів грипу (Київська область – 2, м. Київ – 2, Одеська область – 5). У 7 областях дослідження не проводились через відсутність курячих ембріонів на птахофабриках, у 3 областях – через відсутність коштів. На культурі клітин було досліджено 287 змивів у Закарпатській, Харківській, Херсонській областях. Результати негативні. У лабораторії грипу КІЕІХ 21.01.2000 р. 3 ізоляти Одеської облСЕС ідентифіковані як А(Н1N1), 20.02.00 1 ізолят Київської міської СЕС і 1 ізолят Київської облСЕС ідентифіковані як А(Н3N2), 07.03.00 ізоляти Одеської облСЕС ідентифіковані як А/Берн/17/95(Н1N1), 3 ізоляти Київської міської СЕС і 2 ізоляти Київської облСЕС – як А/Панама/2007/99(Н3N2). В АР Крим і 17 областях було досліджено 2 052 парні сироватки хворих. До Н3N2 позитивні 35 % (1-85 %), до Н1N1 – 13 % (3-55 %), до В – 9 % (1-29 %) людей.

Економічні збитки від епідемії АР Крим, 14 областей і м. Київ орієнтовно оцінили у суму 159,6 млн грн: АР Крим – 15 509 200 грн, Вінницька область – не менше 4,5 млн грн, Волинська – 491 760 грн, Житомирська – 1 407 266 (без врахування особистих витрат громадян), Закарпатська – 8 235 000 грн, Київська – 4,9 млн грн, м. Київ – 88 400 грн (на лікування ускладнених форм грипу), Луганська область – 22 567 800 грн, Львівська – 489 430 грн, Миколаївська – 6 097 165 грн, Одеська – 32 238 720 грн, Полтавська – 10,9 млн грн, Харківська – 23,9 млн грн, Херсонська – 13,9 млн грн, Хмельницька – 160 000 грн (на лікування хворих), Чернігівська – 14 323 274 грн. По всій Україні збитки від епідемії мають орієнтовно становити 320 млн грн.

Висновки

1. Епідемія грипу в Україні у 2000 р., порівняно з епідемією 1999 р., була дещо нижчою за інтенсивністю (перехворіло 7 і 5,6 % населення відповідно) і коротшою на 2 тижні, чому, ймовірно, сприяла інтенсифікація нагляду за грипом на державному рівні, що, у свою чергу, активізувало епідеміологічний нагляд в областях, значно підвищивши епідеміологічну цілеспрямованість, своєчасність і дієвість протиепідемічних заходів.

2. Перша, коротка, хвиля епідемічного процесу охопила Одесу і була викликана вірусами грипу А/Бейерн/7/95(Н1N1), друга, основна, хви-

ля охопила всю країну і була спричинена переважно вірусами грипу А/Панама/2007/99(Н3N2).

3. Вже другий рік в Україні на час епідемії запроваджується режим потижневого пообласного епідеміологічного і вірусологічного стеження за перебігом епідемії, що уможливорює оперативний нагляд за динамікою епідемічного процесу в усій країні і в кожній області, сприяє запровадженню епідеміологічно обґрунтованих підходів до застосування протиепідемічних заходів, підвищенню їх ефективності.

4. Закриття шкіл (55 %), як протиепідемічний захід, знизило захворюваність школярів на 34 % і має якнайширше застосовуватись.

5. Стан вірусологічного нагляду за грипом (виділення від хворих вірусів на курячих ембріонах) в Україні потребує суттєвого покращення. Лише 2 області (Київська і Одеська) та м. Київ виділили віруси. Етіологічне прогнозування наступної епідемії і визначення актуального для України штамового складу вакцин вкрай ускладнене. Проблема забезпечення курячими ембріонами вірусологічних лабораторій має бути вирішена у кожній області ще до початку епідемічного сезону.

6. У передепідемічний період, за оперативними даними ГСЕУ МОЗ України, було щеплено понад 250 000 осіб вакцинами «Інфлувак» (Нідерланди), «Флюарикс» (Бельгія), «Ваксигрип» (Франція), переважно за бюджетні кошти, а також кошти підприємств, установ, організацій і громадян, а також по лінії гуманітарної допомоги. Спостереження областей засвідчують високу ефективність всіх вакцин і вони повинні якнайкраще застосовуватись для індивідуального захисту, захисту груп медичного ризику (клінічні ускладнення грипу) та епідемічного ризику (інтенсивні службові контакти з населенням під час епідемії), для щеплення колективів з метою запобігання спалахам.

7. Економічні збитки від епідемії 14 областей, АР Крим і м. Київ орієнтовно оцінили у 159,6 млн грн, що для всієї країни має становити орієнтовно 320 млн грн. Але, враховуючи те, що особисті збитки хворих не враховувалися, а розрахунки деяких областей були неповними, дійсна сума збитків набагато вища.

8. Протигрипова кампанія 2000 р. засвідчила життєвість гнучкої системи управління ГСЕУ МОЗ України, основною метою якої є чіткий контроль ситуації на рівні країни, запобігання спалахам в організованих колективах, соціальним ускладненням від епідемії.

Література

1. World Health Organization. The WHO influenza.
2. Міроненко А.П., Локота В.В., Хмельницька Г.С. та ін. Епідеміологічна характеристика епідемії грипу в Україні в 1997-1999 роках // Дитячі інфекції. – Київ, 1999. – Вип. 26. – С. 146-152.
3. Гендон Ю.З. Пандемія гриппа: можна ли с ней боротися? // Вопр. вирусол. – 1998. – № 1. – С. 43-46.
4. Львов Д.К., Слепушкин А.Н., Ямникова С.С. и др. Грипп остается непредсказуемой инфекцией // Там же. – 1998. – № 1. – С. 141-144.
5. World Health Organization. Standards of surveillance recommended by WHO // WHO/CDS/CSR /99/2. – J10, J11. Influenza. – 3 p.
6. Centers for diseases control and prevention. Surveillance for influenza // Morbidity and mortality weekly report. – Atlanta. – 2000. – V. 49. – P. 12-28.
7. Слепушкин А.Н., Львов Д.К., Маринич И.Г. и др. Эпидемиологические особенности гриппа последних лет // Вопр. вирусол. – 1998. – № 2. – С. 59-62.

8. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2000-2001 season // Weekly Epidemiological Report. – 2000. – N 8. – P. 61-65.

EPIDEMIOLOGIC AND VIROLOGICAL INSPECTION OF INFLUENZA IN 2000 IN UKRAINE

O.O. Bobyliova, A.P. Mironenko, V.O. Mukhopad, M.M. Aronova, V.V. Husakov, H.S. Khmelnytska

SUMMARY. The condition of the system of influenza epidemiologic inspection in Ukraine has been adduced in the context of global system of WHO inspection. In 1999, it has been introduced regional weekly statistical, epidemiologic and virological inspection of influenza during its epidemic. This innovation considerably raised the operativeness and epidemiologic substantiation of implementations on the state and regional levels as well as efficacy of antiepidemic measures. The influenza epidemic course in Ukraine in 2000, antiepidemic measures and system of virological inspection have been studied in dynamics.

© Колектив авторів, 2001
УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-085.281.8

А. Амброзайтис, Л. Балсюніене, В.-А. Бумеліс, М. Маурікас, Р. Мацюлайтис, М. Тур'янов, Н. Беляєва

ТЕРАПІЯ РЕКОМБІНАНТНИМ ЛЮДСЬКИМ ІНТЕРФЕРОНОМ- $\alpha 2b$ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ТА ЇЇ РЕЗУЛЬТАТИ

Вільнюський університет, Інститут біотехнології, медичний університет (Каунас, Литва),
Російська медична академія післядипломної освіти (Москва, Росія)

Проведено відкрите мультицентрове рандомізоване контрольоване клінічне вивчення 99 хворих на хронічний гепатит С (ХГС). 68 пацієнтів отримували рекомбінантний людський інтерферон (IFN)- $\alpha 2b$ по 3 млн МО внутрішньом'язово тричі на тиждень протягом 24 тиж. Інші пацієнти (31) не одержували інтерферонів. Усі пацієнти спостерігались протягом 24 тижнів. 55,9 % лікованих пацієнтів проти 3,2 % у контролі мали повну відповідь наприкінці курсу лікування ($P < 0,001$), інші 7,4 % – неповну відповідь, як і 6,5 % – у контролі. Часткова відповідь відбулася у 13,2 % лікованих хворих порівняно з 9,7 % у контрольній групі. Усього відповідь наприкінці лікування отримано в 76,5 % хворих, лікованих IFN- $\alpha 2b$, порівняно з 19,4 % у контролі ($P < 0,001$). 23,5 %

лікованих IFN- $\alpha 2b$ не відповіли на терапію порівняно з 80,7 % у контрольній групі ($P < 0,001$). Повну постійну відповідь протягом 24 тиж. після припинення лікування було знайдено у 29,4 % пацієнтів, лікованих IFN- $\alpha 2b$. Реальдирон добре переносився і не мав серйозних побічних ефектів.

Хронічний ГС розповсюджений у всьому світі і є головною причиною захворюваності, непрацездатності і смертності [1]. Гострий гепатит, спричинений HCV, може прогресувати до хронічного гепатиту, цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. Підраховано, що 500 млн людей у всьому світі інфіковано HCV [2]. Ризик хронічної хвороби, що розвивається в гостро інфікованих до-

рослих, сягає 80 % випадків [3, 4]. 20 % хронічних недуг прогресують до цирозу печінки і пов'язані з ризиком печінкової недостатності [5, 6]. Зараз декомпенсований цироз печінки, спричинений HCV, – одне з найважливіших показань для трансплантації печінки.

У минулому десятилітті інтерферони з'явилися як найбільш перспективна терапія для хронічного вірусного гепатиту, але усе ще не визначені відбір пацієнтів, дози і тривалість лікування [7-9]. Контроль терапії і виникнення рецидивів сумнівний. Звільнення від вірусу здається нереальним у більшості пацієнтів [10]. Відповідь обернено пропорційно корелює з рівнем HCV RNA [11]. За даними біопсії печінки, пацієнти з вираженим фіброзом мають менш тривалу відповідь [12]. Результати застосування IFN- α у дозі 2-5 млн МО 3 рази на тиждень протягом 6-12 міс. показали, що приблизно 40-70 % лікованих пацієнтів відповіли нормалізацією ферментів печінки (АлАТ) протягом лікування, проте 50 % цих респондентів дали рецидив після припинення терапії [8, 9]. У багатьох з респондентів сироваткова HCV RNA, зникнувши протягом терапії, знову з'являється незабаром після припинення її навіть при тому, що рівень сироваткової АлАТ нормальний [13, 14].

У більшості пацієнтів, лікованих IFN, спочатку відзначаються початкові грипоподібні побічні реакції. Вони звичайно пригнічуються профілактичним використанням ацетамінофену і зменшуються протягом декількох тижнів [1, 13]. Супресія кісткового мозку, звичайно у вигляді тромбоцитопенії, лейкопенії і гранулоцитопенії, відбувається регулярно, але дуже рідко до ступеня, що потребує зменшення дози або припинення лікування. Останнє необхідне в середньому приблизно у 5-10 % лікованих пацієнтів [13].

Ми провели рандомізоване, контрольоване відкрите дослідження для оцінки безпеки й ефективності реальдирону (рекомбінантний людський інтерферон α -2b) у лікуванні пацієнтів з ХГС.

Матеріали і методи

Проводили проспективне дослідження 99 пацієнтів, старших за 18 років, у клініках інфекційних хвороб Вільнюського університету (Литва) й Російської медичної академії післядипломної освіти (лікарня ім. Боткіна, Москва, Росія). Дослідження тривали з 1993 до 1999 рр.

Критерії для включення були наступні:

1) хронічний гепатит, підтверджений клінічно і/або на підставі біопсії печінки;

2) позитивний тест на HCV RNA у сироватці і/або перевищення АлАТ у 1,5 рази верхньої межі норми в останні 6 міс. перед вивченням;

3) наявність сироваткових антитіл до HCV (анти-HCV) в останні 6 міс. перед включенням у вивчення;

4) відсутність інших причин хронічного гепатиту;

5) пацієнт, що бажає і спроможний виконувати вимоги дослідження.

Критерії для винятку включали: курс антивірусної або імуносупресивної терапії в межах попередніх 6 міс., гемофілію, вагітність, наявність серйозних фонових хвороб крім хвороби печінки, що могли б заважати завершенню вивчення, декомпенсована хвороба печінки, печінкова недостатність, гепатоцелюлярна карцинома, цироз печінки, хронічне надмірне вживання алкоголю, рівень сироваткового білірубину більше ніж 68 мкмоль/л і/або рівень сироваткового альбуміну нижче 30 г/л, лейкопенія (менше ніж 3,0 Г/л) або тромбоцитопенія (менше ніж 180 Г/л).

Лікували 68 осіб: 46 чоловіків (68 %) і 22 жінки (32 %), віком 19-68 років. 31 хворий був зареєстрований у контрольній групі: 20 чоловіків (64,5 %) і 11 жінок (35,5 %) віком 20-64 роки. Ці дві групи були однакові за віком, статтю, часом від початку хвороби, епідеміологічними характеристиками, початковим рівнем АлАТ і гістологічним діагнозом. Зразки біопсії печінки до лікування були отримані від 70 з 99 пацієнтів (70,7 %), 52,9 % яких мали хронічний активний гепатит, 24,6 % – хронічний персистуючий гепатит і у 22,9 % – не було можливої гістологічної різниці між хронічним персистуючим і хронічним активним гепатитом. Тест на HCV RNA був виконаний до початку лікування і наприкінці його у 44 з 68 лікованих осіб (64,7 %).

Пацієнти були рандомізовані – лікувались IFN- α 2b, по 3 МО внутрішньом'язово (в/м) тричі на тиждень протягом 24 тиж., з подальшим спостереженням протягом наступних 24 тиж., або спостерігалися протягом 12 міс. як нелікований контроль. IFN- α 2b (Realdiron) був отриманий від AB BIOFA (Вільнюс, Литва) і мав вигляд ліофілізованого порошка в ампулах по 3 МО (LOT# 20591, 31193, 21093, 28492, 15894, 059509, 010194). Перед введенням ліофілізований порошок розчиняли в 1 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду для внутрішньом'язового введення. Після 24 тиж. лікування IFN відміняли, і цих пацієнтів спостерігали протягом наступних 6 міс. для виявлення біохімічних або клінічних ознак рецидиву.

Критерії для відповіді на лікування і повторення були встановлені заздалегідь [15, 16]. Істотну об'єктивну ефективність (ІОЕ), або повну відповідь, констатували тоді, коли зникла HCV RNA і/або нормалізувався рівень сироваткової АлАТ. Помірну об'єктивну ефективність (ПОЕ),

або близьку до повної відповідь, встановлювали у разі зменшення більше ніж наполовину від початкового рівня сироваткової АлАТ (головний з усіх показників до лікування), що був меншим від верхньої межі норми в 1,5 рази і/або регресували усі симптоми і ознаки хвороби. Слабкою об'єктивною ефективністю (COE), або частковою відповіддю, була відповідь з тенденцією до нормалізації будь-якого з параметрів ефективності лікування, включаючи скарги і клінічні ознаки хвороби. Якщо не було знайдено ніякої різниці порівняно з початковим рівнем, говорили про відсутність змін (B3). Про прогресування хвороби (ПХ) свідчило прискорення її розвитку. Рецидив після повної відповіді встановлювали у разі появи в сироватці HCV RNA і/або збільшення рівня сироваткової АлАТ після припинення лікування до рівня, що перевищував норму в 1,5 і більше разів.

RNA екстрагували з сироватки в пробірках Епендорфа з використанням методу кремнієвих часточок [17]. Двадцять мікролітрів кожної ампліфікації були змішані з 5 мл бромфенолу синього і потім додані до 1,5 % гелю агарози в TAE буфері. Після електрофорезу ДНК-смуги візуалізували в ультрафіолетовому світлі.

Для статистичної оцінки отриманих результатів використовували t-критерій Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

38 з 68 лікованих пацієнтів (55,9 %) проти 1 з 31 з контрольної групи (3,2 %) мали повну відповідь наприкінці курсу лікування ($P < 0,001$, табл. 1).

Таблиця 1

Терапевтичний ефект у хворих на ХГС після лікування IFN- $\alpha 2b$

Відповідь	Ліковані (n=68)		Контроль (n=31)		P
	n	%	n	%	
IOE	38	55,9	1	3,2	<0,001
ПОЕ	5	7,4	2	6,5	>0,05
COE	9	13,2	3	9,7	>0,05
Разом	52	76,5	6	19,4	<0,001
Без змін	13	19,1	18	58,1	<0,001
Прогресування хвороби	3	4,4	7	22,6	<0,05
Разом без відповіді	16	23,5	25	80,7	<0,001

Інші 5 з 68 лікованих осіб (7,4 %) мали майже повну відповідь, яка спостерігалась також у 2 з 31 (6,5 %) у контролі. Часткова відповідь відбулась в 9 з 68 лікованих пацієнтів (13,2 %) порівняно з 3 із 31 у контрольній групі (9,7 %).

Разом відповідь (IOE, ПОЕ, COE) наприкінці лікування відбулась у 52 з 68 пацієнтів, лікованих IFN- $\alpha 2b$ (76,5 %) (у контролі – 19,4 %, $P < 0,001$). 16 з 68 лікованих пацієнтів (23,5 %) не відповіли на лікування (у контролі 80,7 %, $P < 0,001$).

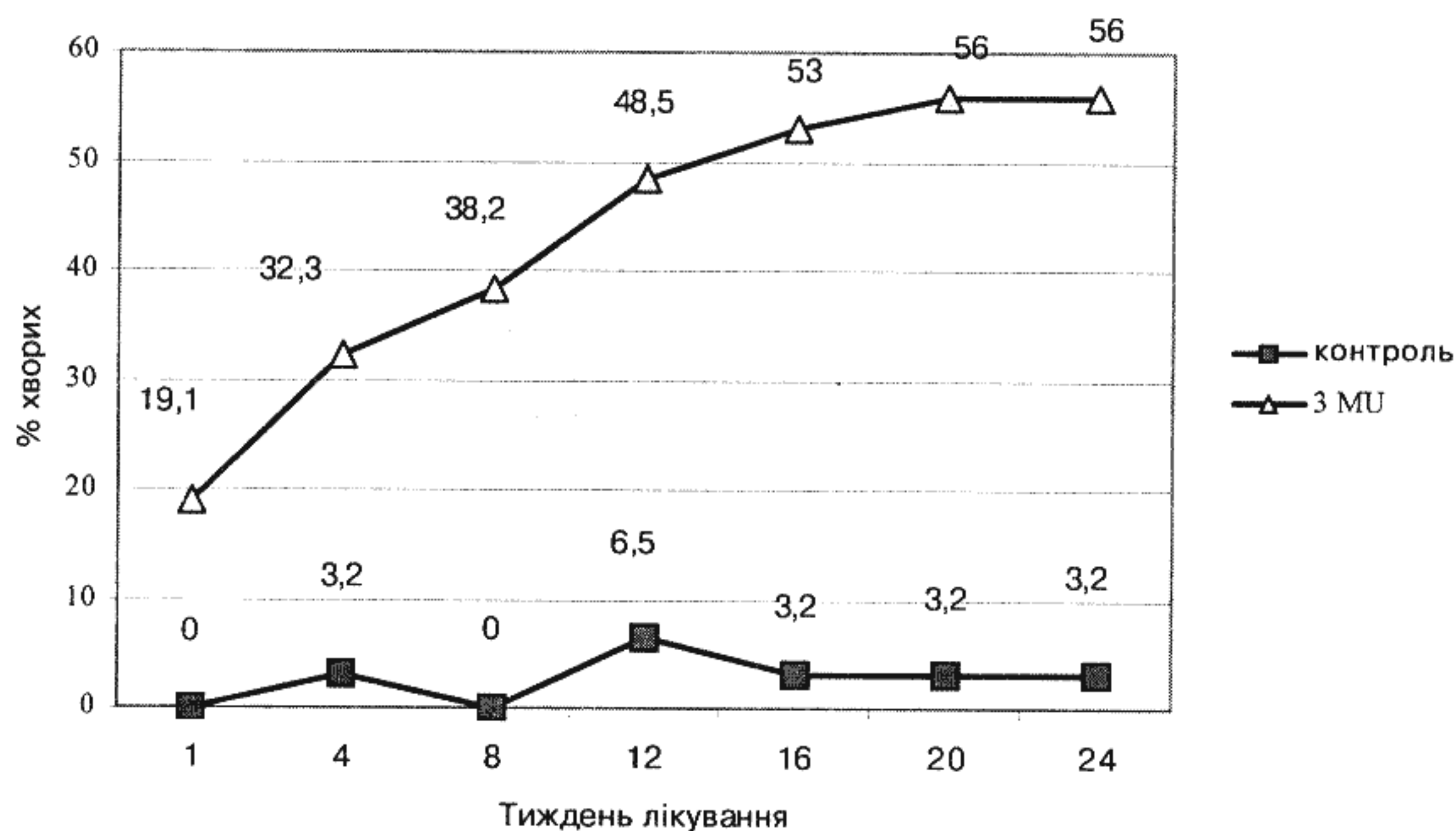
Відповідь на лікування IFN- $\alpha 2b$ настала швидко: 84,2 % (32 з 38) хворих на ХГС, у яких у перші 3 міс. лікування зареєстровано повну відповідь на терапію IFN- $\alpha 2b$, і тільки 6 осіб відповіли пізніше. Навпаки, зрідка біохімічна відповідь у нелікованих пацієнтів відзначалась спорадично протягом 24 тиж. спостереження (мал. 1, 2).

Анти-HCV статус не змінювався у жодного з пацієнтів протягом лікування. Повна відповідь підтримувалась у 20 з 38 (52,6 %) респондентів,

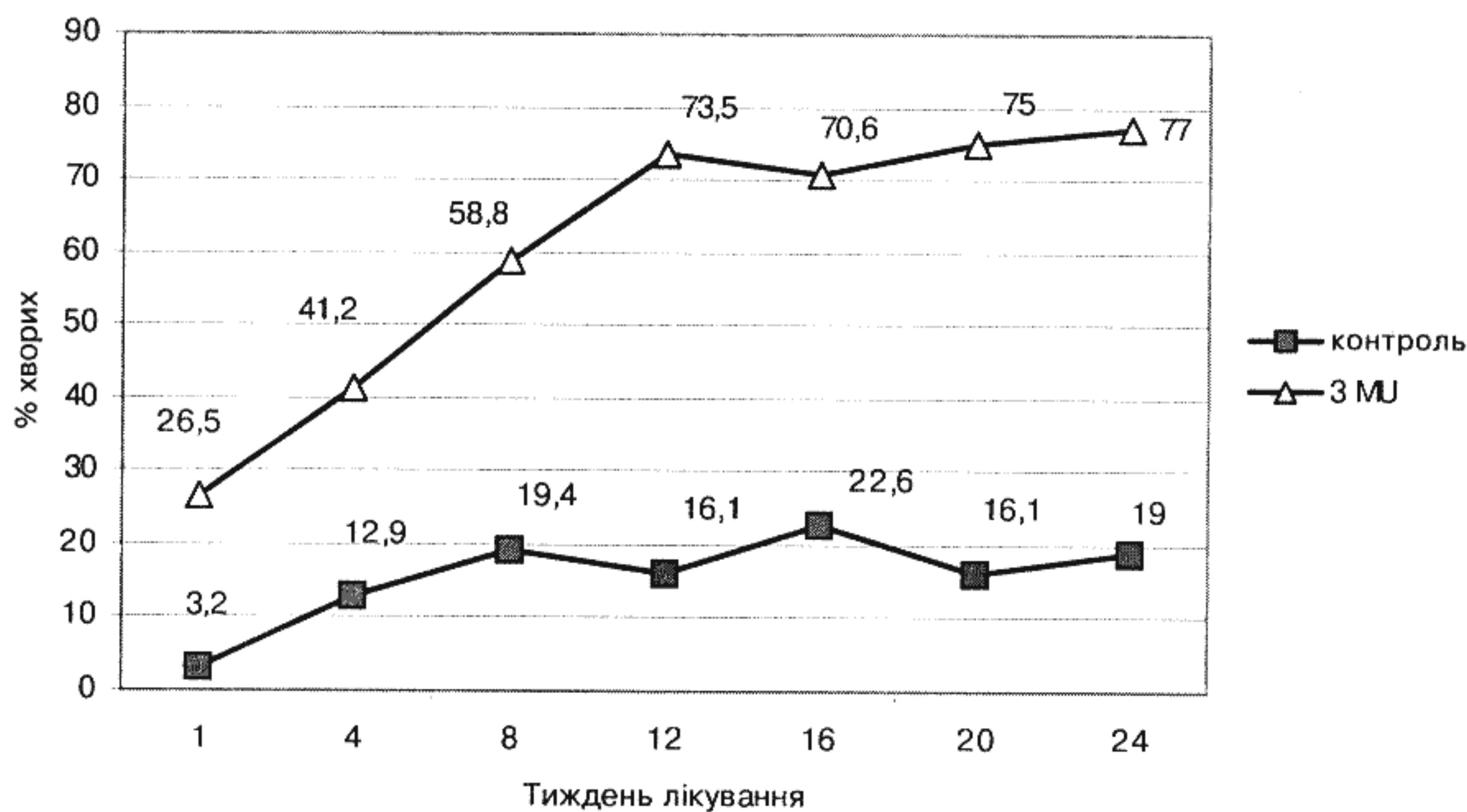
у інших 18 (47,4 %) пацієнтів відзначено рецидив через 6 міс. після припинення лікування. Навпаки, у жодного з пацієнтів із помірною або частковою відповіддю вона не зберігалась. Таким чином, повну відповідь з тривало нормальним рівнем АлАТ після припинення лікування виявлено лише в 20 з 68 лікованих пацієнтів (29,4 %). Майже усі рецидиви (16 з 18, або 88,9 %) відбулися в перші 4 міс. після припинення лікування.

HCV RNA перестав виявлятися у всіх перевірених пацієнтів, у яких рівень АлАТ нормалізувався під час проведення терапії. У хворих, у яких рівень АлАТ не став нормальним, HCV RNA не зникла протягом терапії. HCV RNA-тест був позитивним у 82,3 % пацієнтів, у котрих пізніше розвинувся рецидив.

Безпеку оцінювали в усіх 68 лікованих осіб. З лікуванням пов'язували побічні реакції, на які вони скаржилися (табл. 2). Лікування IFN- $\alpha 2b$ в цілому переносилося добре. Більшість хворих (54 з 68, або 84,4 %) мала грипоподібний синдром, який з'явився приблизно через 4-8 год після



Мал. 1. Динаміка настання повної відповіді на лікування реальдироном.



Мал. 2. Динаміка настання часткової відповіді на лікування реальдироном.

ін'єкції і тривав від 2 до 12 год. Ці ознаки були найбільш яскравими протягом першого тижня лікування. Тяжкість грипоподібного синдрому зменшувалась після другого і третього введення. Після першого тижня лікування типовими симптомами, пов'язаними з кожною ін'єкцією, були лише помірна гарячка і м'язові болі. Вто-

ма була переважною вторинною побічною реакцією на IFN- α 2b (55,9 %). Деякі пацієнти відзначали інші пізні побічні реакції: біль голови (25 %), артралгії (19,1 %), міалгії (17,6 %), біль у правому верхньому квадранті живота (17,6 %), нудоту (4,4 %), анорексію (4,4 %), діарею (4,4 %). Клінічна депресія розвинулась протягом лікуван-

Загальні побічні реакції у хворих на ХГС, лікованих IFN- α 2b

Симптом	Ліковані, n=68		Контроль, n=31		Різниця, %	p
	n	%	n	%		
Грипоподібний синдром	54	84,4	2	6,4	78,0	<0,01
Біль голови	17	25,0	6	19,3	5,7	>0,5
Депресія	6	8,8	3	9,6	-0,8	>0,5
Зниження настрою	2	2,9	0	0	2,9	>0,1
Втомлюваність	38	55,9	23	74,2	-18,3	>0,05
Загальмованість	6	8,8	5	16	-7,2	>0,2
Безсоння	2	2,9	4	12,9	-10	>0,1
Запаморочення	2	2,9	0	0	2,9	>0,1
Порушення уваги	2	2,9	0	0	2,9	>0,1
Апатія, дезорієнтація	2	2,9	0	0	2,9	>0,1
Імпотенція	1	1,5	0	0	1,5	>0,5
Нудота	3	4,4	7	22,6	-18,2	<0,05
Анорексія	3	4,4	2	6,4	-2	>0,5
Діарея	3	4,4	3	9,6	-5,2	>0,2
Закреп	2	2,9	2	6,4	-3,5	>0,2
Біль у верхньому правому квадранті живота	12	17,6	10	32,2	-14,6	>0,1
Епігастральний біль	2	2,9	0	0	2,9	>0,1
Кістковий біль	3	4,4	1	3,2	1,2	>0,5
Міалгії	12	17,6	2	6,4	11,2	>0,05
Артралгії	13	19,1	3	9,6	9,5	>0,1
Втрата маси тіла	4	5,9	2	6,4	-0,5	>0,5
Висипання	2	2,9	0	0	2,9	>0,1
Алопеція	2	2,9	0	0	2,9	>0,1
Грудна жаба	3	4,4	0	0	4,4	>0,05
Серцева аритмія	3	4,4	0	0	4,4	>0,05
Лейкопенія 3,0-2,0 Г/л	6	8,8	0	0	8,8	<0,05
Тромбоцитопенія 180-100 Г/л	11	16,1	0	0	16,1	<0,001

ня у 6 з 68 осіб (8,8 %) і в одного пацієнта була спроба суїциду. Втрата волосся внаслідок лікування відбулась у 2 з 68 суб'єктів (2,9 %) і була відзначена звичайно наприкінці лікування (після перших 3 міс.), однак була минущою – втрата волосся припинялася через 1-3 міс. після закінчення лікування. В одного пацієнта, що отримував IFN- α 2b, розвинулась минуща сексуальна дисфункція (імпотенція).

Використання IFN- α 2b спричинило помірну супресію кісткового мозку і зменшення кількості лейкоцитів до 3,0-2,0 Г/л і числа тромбоцитів до 180-100 Г/л). Ця цитопенія переносилася добре, і доза препарату не була зменшена. Лікування було припинено у 7 з 68 пацієнтів (10,3 %). Причинами для припинення терапії були: 1) значний біль кісток, підвищення активності АЛТ; 2) значний біль у верхньому правому квадранті живота, позитивний тест на антитіла до IFN;

3) дезорієнтація, апатія; 4) депресія із суїцидальною спробою; 5) сонливість, стенокардія; 6) сплутаність свідомості, апатія; 7) серцева аритмія. Кожний з цих побічних ефектів зникав після переривання лікування IFN- α 2b.

Лікування було припинено в 7 пацієнтів через серйозні небажані ефекти. Побічні ефекти від лікування (табл. 3) були пов'язані з реалідином точно (грипоподібний синдром, сплутаність, апатія, дезорієнтація, міалгії, артралгії, тромбоцитопенія і лейкопенія), ймовірно (біль голови, діарея, запаморочення, порушення концентрації, епігастральний біль, депресія, висипання, алопеція, стенокардія і серцева аритмія) або можливо (втомленість, безсоння, нудота, анорексія, діарея, біль у верхньому правому квадранті живота, кістковий біль, змарніння).

Багаторазове вивчення з використанням різноманітних схем інтерферону у різних дозах

Таблиця 3

Серйозність побічних реакцій і залежність їх від IFN- α 2b у хворих на ХГС

Симптом	Тяжкість	Залежність
Грипоподібний синдром	Помірна	Точна
Біль голови	Помірна	Ймовірна
Депресія	Від помірної до тяжкої	Можлива
Втомлюваність	Помірна	Можлива
Загальмованість	Помірна	Можлива
Безсоння	Легка	Можлива
Запаморочення	Помірна	Ймовірна
Порушення уваги	Легка	Ймовірна
Апатія, дезорієнтація	Тяжкі	Точна
Імпотенція	Легка	Можлива
Нудота	Легка	Можлива
Анорексія	Легка	Можлива
Діарея	Легка	Можлива
Закреп	Помірна	Можлива
Біль у верхньому правому квадранті живота	Від помірної до тяжкої	Можлива
Епігастральний біль	Помірна	Ймовірна
Кістковий біль	Від помірного до тяжкого	Можлива
Міалгії	Помірні	Точна
Артралгії	Легкі	Точна
Втрата маси тіла	Легка	Можлива
Висипання	Легкі	Ймовірна
Алопеція	Легка	Ймовірна
Грудна жаба	Від помірної до тяжкої	Ймовірна
Серцева аритмія	Від помірної до тяжкої	Ймовірна
Лейкопенія 3,0-2,0 Г/л	Помірна	Точна
Тромбоцитопенія 180-100 Г/л	Легка	Точна

чітко показало сприятливий ефект на біохімічний, вірусологічний і гістологічний параметри хворих на ХГС [1, 2, 9, 13, 14, 18, 19]. У цьому дослідженні повну відповідь наприкінці курсу лікування було досягнуто у 38 з 68 лікованих пацієнтів (55,9 %) з використанням 3 МО рекомбінантного людського IFN- α 2b внутрішньом'язово 3 рази на тиждень протягом 6 міс. Повна відповідь підтримувалась у 20 з 38 (52,6 %) респондентів, у той час як 18 з 38 (47,4 %) хворих мали рецидиви протягом 6 міс. після припинення лікування. Навпаки, лише 1 з 31 (3,2 %) не лікованих рекомбінантним людським інтерфероном α -2b пацієнтів мав спонтанну ремісію ($P < 0,001$). Усі пацієнти з рецидивами мали їх у перші 4 міс. після припинення лікування.

Окремі публікації [8, 9, 20] засвідчують, що терапія IFN дозою від 3 до 6 МО тричі щотижня від 24 до 48 тиж. послідовно нормалізує рівень амінотрансфераз у 40-58 % лікованих пацієнтів, порівняно зі спонтанною нормалізацією лише в

1 % осіб з нелікованої контрольної групи. Після припинення терапії IFN тільки 50 % усіх респондентів підтримували відповідь. У цілому, менше ніж 30 % лікованих осіб зберігають ремісію протягом спостереження.

Таким чином, реальдирон, застосований по 3 млн МО внутрішньом'язово тричі на тиждень протягом 24 тиж., є досить ефективним препаратом для лікування хворих на ХГС. Цей препарат добре переноситься і не має серйозних побічних ефектів.

Література

1. Terrault N., Feinman S.V. Interferons for viral hepatitis // Transfusion Med. Rev. – 1995. – V. 9. – P. 29-52.
2. Sherlock D.S. Viral hepatitis C // Curr. Opin. Gastroenterol. – 1993. – V. 9. – P. 341-348.
3. Mattsson L., Sonnerborg A., Weiland O. Outcome of acute symptomatic non-A, non-B hepatitis: a 13-year

follow-up study of hepatitis C virus markers // *Liver*. – 1993. – V. 13. – P. 274-278.

4. Barcena R., Erdozain I.C., Martin-de-Argila C. et al. Long-term clinical follow-up of non-A, non-B posttransfusional chronic hepatitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1993. – V. 5. – P. 457-461.

5. Tremolada F., Casarin C., Alberti A. et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis // *J. Hepatol.* – 1992. – V. 16. – P. 273-281.

6. Weijstal R., Hermodsson S., Norkrans G. Long-term follow-up of chronic hepatitis non-A, non-B with special reference to hepatitis C // *Liver*. – 1991. – V. 11. – P. 143-148.

7. Hoofnagle J.H., Mulder K.D., Jones D.B. et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – V. 315. – P. 1575-1578.

8. Davis G.L., Balart L.A., Schiff E.R. et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa // *Ibid.* – 1989. – V. 321. – P. 1501-1506.

9. DiBisceglie A.M., Martin P., Kassamides C. et al. Recombinant interferon alfa therapy of chronic hepatitis C // *Ibid.* – 1989. – V. 321. – P. 1506-1510.

10. Davis G.L. Prediction of response of interferon treatment of chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* – 1994. – V. 21. – P. 1-3.

11. Hagiwara H., Hayashi N., Mita E. et al. Quantitative analysis of hepatitis C virus RNA in serum during interferon alpha therapy // *Gastroenterology*. – 1993. – V. 104. – P. 877-883.

12. Tsubota A., Chayama K., Ikeda K. et al. Factors predictive of response to interferon-alpha in hepatitis C virus infection // *Hepatology*. – 1994. – V. 19. – P. 1088-1094.

13. Weiland O. Interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection // *FEMS Microbiol. Rev.* – 1994. – V. 14. – P. 279-288.

14. Sherlock D.S. Management of acute and chronic hepatitis due to hepatitis B virus or hepatitis C virus // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 1995. – V. 11. – P. 188-194.

15. Ambrozaitis A., Mauricas M., Maciulaitis R. et al. Low-dose recombinant human interferon alpha-2b (Reaferon) therapy in chronic active hepatitis B infection // *Acta Medica Lituanica*. – 1994. – N 3. – P. 29-32.

16. Ambrozaitis A., Mauricas M., Maciulaitis R. et al. Low-dose short-term reaferon (recombinant human

interferon alpha-2b) therapy in patients with acute hepatitis B infection // *Ibid.* – 1994. – N 3. – P. 33-37.

17. Cheung R.C., Matsui S.M., Greenberg H.B. Rapid and sensitive method for detection of hepatitis C virus RNA by using silica particles // *J. Med. Microbiol.* – 1994. – V. 32. – P. 2593-2597.

18. Widell A., Mansson A.S., Sundstrom G. et al. Hepatitis C virus RNA in blood donor sera detected by the polymerase chain reaction: comparison with supplementary hepatitis C antibody assays // *J. Med. Virol.* – 1991. – V. 35. – P. 253-258.

19. Rothstein K.D., Munoz S.J. Interferon and other therapies for hepatitis B and hepatitis C infections // *Clin. Lab. Med.* – 1996. – V. 16. – P. 465-491.

20. Saracco G., Rizzetto M. A practical guide to the use of interferons in the management of hepatitis virus infections // *Drugs*. – 1997. – V. 53. – P. 74-85.

THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C WITH RECOMBINANT HUMAN INTERFERON- α 2B AND ITS RESULTS

A. Ambrozaitis, L. Balsiuniene, V.-A. Bumelis, M. Mauricas, R. Matsiulaitis, M. Turianov, N. Belayeva

SUMMARY. It was carried out the open multicentered randomized controlled clinical study of 99 patients with chronic hepatitis C (CHC). 68 patients were given recombinant human interferon (IFN)- α 2b in dose 3 ml MU intramuscularly three times per week within 24 weeks. The other patients were not given interferons. All the patients were examined for 24 weeks. 55,9 % of the treated patients against 3,2 % in control group had full response at the end of the treatment course ($P < 0,001$), the other 7,4 % of patients had incomplete response as well as 6,5 % in control group. Partial response occurred in 13,2 % of treated patients compared with 9,7 % in control group. Totally, the response at the end of the treatment was received in 76,5 %, treated with IFN- α 2b, compared with 19,4 % in control group ($P < 0,001$). 23,5 % of patients, treated with IFN- α 2b, didn't response the therapy compared with 80,7 % in control group ($P < 0,001$). Full constant response within 24 weeks after the treatment was found in 29,4 % of patients, treated with IFN- α 2b. Realdyron was well-endured and had no serious side-effects.

© Колектив авторів, 2001
УДК 616.993.192.1-06:616.594.14

Л.В. Пипа, В.О. Піддубний, О.А. Яворський, В.І. Пілуєв, Н.Ф. Маковей,
В.Ф. Маркевич, Л.Х. Бітієва

НЕЙРОТРОФІЧНА ФОРМА ТОКСОПЛАЗМОЗУ ІЗ СИНДРОМОМ ВОГНИЩЕВОЇ АЛОПЕЦІЇ

Вінницький державний медичний університет, МЦ «Вілена», МЦ «СІВІС»

Наведено класифікацію, описано клінічну картину, діагностику і комплексне лікування кругового облісіння при нейротрофічній формі токсоплазмозу. Відзначено, що тільки вчасна діагностика і рано призначене лікування мають позитивний ефект.

Кількість хворих з вогнищевою алопецією, судячи з власного досвіду та даних літератури, зростає як серед дорослого населення, так і серед дітей.

Виділяють 6 клінічних форм [1] кругового облісіння: локальна; стьожкова; субтотальна (зливна); тотальна (волосся відсутнє на голові, у чоловіків – у ділянці бороди, відсутні вії, брови); універсальна (немає волосся на всьому тілі); кругова алопеція з ураженням нігтів.

За тяжкістю кругову алопецію поділяють на 4 ступені: 1-й – поодинокі вогнища розміром 3х5 см; 2-й – вогнища уражень 5х10 см; 3-й – субтотальна алопеція; 4-й – тотальна. Розрізняють такі стадії: прогресування, стаціонарна і регресія. За короткий проміжок часу легка форма може перейти у тяжку.

Патогенез гніздової алопеції гіпотетичний, і всі точки зору мають право на існування, однак останнім часом більшість авторів вважають, що імунна [2-4] і нервова системи [5] відіграють провідну роль у розвитку алопеції.

Диференціювати вогнищеву алопецію слід з грибковими інфекціями волоссяної частини голови; atopічною алопецією, яка поєднується з atopічним дерматитом, бронхіальною астмою та ін.; автоімунною алопецією в поєднанні з тиреоїдитом, вітіліго, автоімунним полігландулярним синдромом; алопецією при хронічному генералізованому гранульоматозному кандидозі; «стресовою» алопецією, на яку вказує С.В. Fornasa (1982); алопецією при наявності змін з боку травного каналу, що веде до дефіциту селену, цинку тощо, для якого характерними є ще зміни з

боку зубів на кшталт множинного карієсу, яку описує N. Sonnithsen (1984); з алопецією при гормональних порушеннях у дівчат і жінок (при підвищеній концентрації фолікулостимулюючого гормону крові, що може спостерігатися при полікістозі придатків і порушенні секреції гіпоталамічних гормонів, які через передню долю гіпофізу регулюють функцію статевих залоз); з андрогенною (адреногенетичною) алопецією, для якої характерним є підвищення рівня тестостерону в крові; дрібновогнищевою алопецією при сифілісі. І зовсім небагато є спостережень, які підтверджують роль токсоплазмозної інфекції в розвитку гніздової алопеції [6].

Нейротрофічна форма токсоплазмозу із синдромом вогнищевої алопеції є одним з проявів хронічної токсоплазмозної інфекції. Патогенез «токсоплазмозної алопеції» можна пояснити [3] сенсibiliзацією організму і спотвореною реакцією імунної системи за типом гіперчутливості сповільненого типу, яка в наступному призводить до автоімунних процесів у шкірі з ушкодженням волоссяного мішечка і розвитком нейротрофічних змін.

Матеріали і методи

За останні 5 років нами встановлено токсоплазмозну етіологію вогнищевої алопеції у 24 хворих. Вікову структуру пацієнтів наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Вікова структура хворих на токсоплазмозну алопецію

Вік, роки	0-7	8-15	16-25	>25
Кількість хворих	4	10	7	3

14 (58,3 %) хворих з токсоплазмозною природою облісіння – діти віком до 15 років. У 15 осіб спостерігалася

локальна (вогнищева) форма алопеції, у 3 – стьожкова, у 4 – тотальна і у 2 – універсальна з ураженням нігтів.

У 8 пацієнтів алопеція супроводжувалась лімфаденопатією, у 6 – тривалим субфебрилітетом, у 4 – синдромом хронічної втоми, у 2 – міозитом, в 1 – полінейропатією, ще в 1 – гематуричною формою гломерулонефриту і в 15 випадках – клінічними ознаками вегетативної дистонії. В однієї хворої токсоплазмоз діагностовано лабораторно під час вагітності. Жінка не лікувалась, через 2 роки настав рецидив токсоплазмозу у вигляді вогнищевої алопеції.

Діагностику токсоплазмозу проводили за допомогою серологічних тестів: реакції непрямой імунофлюоресценції (РНІФ) у поєднанні з імуноферментним методом (ІФА), використовуючи тест-системи фірми Хоффман-Ля-Рош (Швейцарія) та фірми Human (Німеччина), а також визначення авідності антитіл класу IgG [7]. Високих показників рівня антитіл, визначених методом РНІФ, не спостерігалось, лише у 4 хворих вони сягали 1:32, а в інших – 1:8-1:16. IgM виявлено лише у 3 пацієнтів під час рецидиву і швидкого прогресування алопеції, високі титри IgG були у 5 осіб, в інших виявлено помірні титри антитіл класу IgG, але зі значним коливанням їх у динаміці.

Крім специфічних методів діагностики з метою встановлення причини алопеції в алгоритм обстежень входили загальноприйняті аналізи крові та сечі, дослідження калу на яйця глистів і цисти лямблій, дисбактеріоз, повний біохімічний аналіз крові з визначенням ревматоїдного фактору (у хворих з наявністю специфічних IgM-антитіл). При стійкій алопеції, яка поєднувалась з лімфаденопатією, тривалим субфебрилітетом, проводили обстеження на ВІЛ-інфекцію. Підліткам і дорослим в обсяг обстежень включали дослідження крові на RW, гормони щитоподібної залози, наднирників (радіоімунним методом), імунограми. Хворі були оглянуті неврологом, дерматологом, гастроентерологом, в одному випадку – психіатром, нефрологом, гематологом. З інструментальних методів обстеження використовували УЗД, ФГДС, при потребі – Ехо-ЕГ, рентгенографію турецького сідла, комп'ютерну томографію головного мозку, придатків, наднирників, реографію судин головного мозку.

При встановленні токсоплазмозної етіології гніздового облісіння хворим призначали комплексне лікування, яке включало етіотропну, патогенетичну і симптоматичну терапію.

З етіотропною метою призначали препарати групи піриметаміну в поєднанні з сульфаніламидами або комбінований препарат фансидар (Швейцарія), чергуючи їх з антибіотиками (роваміцин, кліндаміцин).

Враховуючи те, що токсоплазмозна алопеція є проявом хронічної інфекції, етіотропну терапію призначали відносно коротким курсом (протягом 3-4 тиж.), тому що антигенемія в період загострення при хронічному перебігу токсоплазмозу короткочасна [3], а етіотропні засоби можуть знищити збудників, які знаходяться позаклітинно, гірше – в клітині, але не можуть проникати в цисти. Для відвернення побічної дії цих препаратів призначали лейковорин 3 рази на тиждень або пивні дріжджі протягом всього періоду лікування, протигрибкові препарати, еубіотики, антигістамінні препарати.

На основі власних досліджень і даних літератури про зміни в імунному статусі у дітей з вогнищевою алопецією [2, 8, 9], одночасно призначали препарати, які володіють інтерфероностимулювальною та імуномодулювальною дією: циклоферон (неовір), у старших і дорослих – аміксин, який здатний проникати в ліквор, будучи низькомолекулярним препаратом, і стимулювати синтез γ -інтерферонів, у тому числі в центральній нервовій системі, які необхідні для боротьби з внутрішньоклітинними паразитами. Призначали адаптогени типу імунал, спіруліна, ехінацея та ін.

Для кращого проникнення етіотропних засобів до уражених тканин, використовували препарати типу вобензим.

З метою покращення мікроциркуляції мозку та шкіри голови призначали ксантинолу нікотинат (компламін), трентал; ноотропні препарати, при необхідності – психотропні середники та антидепресанти.

Призначали препарати цинку, селену, кремнію (цинктерал), які стимулюють регенерацію тканин, анаболічні процеси, підтримують стабільність клітинних мембран. З цією ж метою призначали відвар березових бруньок, листя берези, ягоди чорної смородини, які містять цинк; настій хвощу польового, що містить кремній; корінь солодки або траву астрагалу квіткового, які мають кортикостероїдоподібну дію.

Як засіб симптоматичної терапії використовували гепатопротектори та жовчогінні препарати. При недавній алопеції місцево за схемою призначали гідрокортизон (1 раз на тиждень у зростаючій дозі: 0,2-0,4-0,6-0,8-1,0 і далі по 1 мл до 10 ін'єкцій). Селеніт натрію або його комбінацію з вітамінами А й Е, сік цибулі, настій червоного перцю, компреси з настоєм хвощу, шавлії, кропиви, відвару березових бруньок та ін. рекомендували втирати в шкіру голови.

З фізіотерапевтичних процедур призначали д'арсонвалізацію, індуктотермію, теплові процедури (парафіно-озокеритові аплікації), масаж волоссяної частини голови, які збільшують місцевий кровообіг, покращують трофіку шкіри, активують неспецифічні фактори імунітету, знижують рівень катехоламінів та ін.

© Мощич О.П., Палатна Л.О., Благодатний В.М., 2001
УДК 616-022.6-06:616-005.1-08]-053.3

О.П. Мощич, Л.О. Палатна, В.М. Благодатний

РОТАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ. СТАН ГЕМОСТАЗУ ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Обстеженням 350 дітей, хворих на ротавірусну інфекцію. Встановлено, що ця недуга супроводжується змінами в системі гемостазу: при середньотяжкій формі хвороби спостерігається активація коагуляційного ланцюжка гемостазу та сповільнення процесів фібринолізу, при тяжкій формі – у 43,9 % пацієнтів спостерігались зміни, що відповідають I стадії, у 56,1 % дітей – II стадії синдрому ДВЗ.

При змішаній ротавірусно-бактерійній кишковій інфекції із середньотяжким перебігом переважно спостерігалася I стадія синдрому ДВЗ, у хворих з тяжкою формою в 23,4 % випадків діагностовано I стадію, у 76,6 % – II стадію синдрому ДВЗ.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) у дітей раннього віку залишаються однією з актуальних проблем педіатрії. Діарейний синдром буває як бактерійної, так і вірусної природи, проте у дітей перших років життя ротавірусні дегідратуючі діареї є не тільки частим захворюванням, але й головною причиною їх смерті. За даними ВООЗ, щорічно від ротавірусних діарей помирає 1 млн дітей віком до 5 років.

Тепер показано, що при ГКІ одну з головних ролей відіграють порушення в системі гемостазу та фібринолізу [1, 2]. Встановлено чіткий взаємозв'язок між ступенем тяжкості ГКІ та показниками зсідальної і фібринолітичної систем [2-4].

Ротавірус може викликати глибоке ураження слизової оболонки кишечника з явищами дистального коліту та гемоколіту, виразково-некротичного ентероколіту [5].

Результати досліджень [6] свідчать, що ротавірусна інфекція у новонароджених може перебігати у генералізованій формі, з гемодинамічними й гемокоагуляційними порушеннями у вигляді кровотечі з місць ін'єкцій, шлунково-кишкових кровотеч, спостерігаються порушення гемокоагуляції з розвитком внутрішньосудинного зсідання крові у вигляді фібринових мікротромбів,

тяжів фібрину в капілярах печінки, наднирників, крововиливів у головному мозку.

Однією з характерних особливостей сучасних ГКІ у дітей є їх поєднана бактерійна або бактерійно-вірусна природа. Ротавіруси порушують імуногенез, сприяють патологічній колонізації умовно-патогенними бактеріями, розвитку вірусно-бактерійного сепсису [6]. Проаналізовано особливості клінічного перебігу змішаних ротавірусно-бактерійних ГКІ.

Мета дослідження – оцінити стан систем гемостазу та фібринолізу у хворих на ротавірусну інфекцію.

Матеріали і методи

Обстежено 350 дітей, хворих на ГКІ, віком від 1 міс. до 3 років. Ротавірусна інфекція спостерігалась у 198 хворих, причому у 92 з них вона перебігала як моноінфекція, у 106 – у поєднанні з бактерійною кишковою флорою.

З метою лабораторної діагностики ротавірусної інфекції використовували імуноферментний аналіз (ІФА) для виявлення антигену ротавірусу (дослідження фекалій проводили за допомогою розробленої нами тест-системи з використанням антиротавірусних антитіл людини, сорбованих на твердій фазі в лунках 96-лункового планшету), а також реакцію непрямой гемаглютинації (РНГА) з діагностиком «Ротатест» (результати вважали позитивними, якщо титр був вищим за 1:40 та аглютинація в контролі була відсутня або нижча в 2-4 рази).

Результати досліджень та їх обговорення

У 41 пацієнта (44,6 %) спостерігалась середньотяжка форма хвороби, у 51 (55,4 %) – тяжка, легких форм не було.

Клінічні прояви ротавірусного гастроентериту характеризувалися гострим початком недуги, підвищенням температури до фебрильних цифр, водянистою діареєю, блювотою, неспокоєм, зниженням апетиту, проявами інтоксикації.

Критерієм тяжкості хвороби була яскравість інтоксикаційного синдрому та глибина ураження травного каналу. При середньотяжкій формі ротавірусної інфекції підвищення температури за першу добу відзначалось у всіх хворих, у тому числі субфебрильна температура була у 9 (22,0 %), 38-38,9 °C – у 30 (73,2 %), 39-40 °C – у 2 (4,8 %). Гарячка тривала до 3 днів у 32 хворих (38,0 %), 4-7 днів – у 9 (22,0 %). При тяжкій формі підвищення температури спостерігалось у 46 дітей (у 78,3 % протягом 3 днів, у 21,7 % – 4-7 днів і більше), у 5 – вона залишалась нормальною.

При середньотяжкій формі блювота була другим частим симптомом недуги (65,9 %), визначала гостроту початку хвороби, виникала одночасно з підвищенням температури або, рідше, як перший симптом. Одно-дворазове блювання було у 16 хворих (39,0 %), у 9 (22,0 %) – повторне, у 2 (4,9 %) – багаторазове, в 14 пацієнтів (34,1 %) блювоти не було. У 19 хворих (70,4 %) блювота тривала протягом 1-2 днів, у 8 (29,6 %) – 3-4 дні. При тяжкій формі вона спостерігалась у 46 осіб (90,2 %), у 9 (17,7 %) – однодворазова, у 20 (39,2 %) – повторна до 3-4 разів, у 17 (33,3 %) – багаторазова, до 6-10 за добу, з них в одного хворого – до 30 разів за добу.

Провідним симптомом ротавірусної інфекції були розлади випорожнень. При середньотяжкій формі кратність їх була у 25 (61,0 %) хворих до 5 разів на добу (з них у 5 пацієнтів – 1-2 рази), у решти 16 (39,0 %) – 5-10 разів. При тяжкій формі діарейний синдром спостерігався також у всіх дітей. У 20 (39,2 %) хворих кратність випорожнень була до 5 разів на добу, у 23 (45,1 %) – 5-10 разів і тільки у 8 (15,7 %) – 15-20 разів на добу. Тривалість діарейного синдрому при середньотяжкій формі у 24 дітей (58,5 %) становила до 5 днів, у 16 (39,1 %) – до 10, в 1 (2,4 %) – 12 днів. При тяжкій формі у 43,1 % хворих випорожнення нормалізувались протягом 5 днів, у 49,0 % – 5-10 і у 7,9 % – більше ніж за 10 днів. Протягом всього періоду хвороби кал мав ентеритний характер, був у великій кількості, водянистий у 61 хворого (66,3 %), у 5 (5,4 %) – відмічався домішок прозорого, гомогенно перемішаного з фекаліями слизу, у 19 дітей (20,7 %) у випорожненнях були слизи і зелень, що надавало їм салатого забарвлення, в 1 хворого (1,1 %) відзначались прожилки крові, у 6 дітей (6,5 %) кал був кашкоподібний.

Одночасно з інтоксикацією розвивались ознаки зневоднення, обумовлені блювотою та проносом. Ексикоз проявлявся сухістю слизових,

спрагою, пониженням тургору тканин, втратою маси тіла та олігурією. При середньотяжкій формі токсико-ексикоз I ступеня спостерігався у 19,5 % дітей, при тяжкій формі – у 15,7 %, II ступеня – у 45,1 %, III ступеня – у 5,9 %. Встановлено паралелізм між яскравістю інтоксикаційного синдрому, ступенем дегідратації та проявами дисфункції з боку травного каналу.

У 45,5 % пацієнтів при ротавірусній інфекції виявлялися катаральні зміни з боку верхніх дихальних шляхів, найчастіше – гіперемія дужок м'якого піднебіння, серозні виділення з носа, кашель.

Клінічно порушення мікроциркуляції проявлялись блідістю шкіри у 71,7 %, мармуровістю – у 5,4 %, акроціанозом і періоральним ціанозом – відповідно у 2,2 та 5,4 %, глухістю тонів серця – у 21,7 %, тахікардією – у 34,8 %, блюванням «кавовою гущею» – у 2,2 %, мікрогематурією – у 2,2 % хворих.

Дослідження стану гемокоагуляційних порушень проводилось експрес-методом оцінки параметрів зсідальної та фібринолітичної систем крові [7].

69 дітей раннього віку обстежено турбидиметричним методом: у 28 діагностована середньотяжка форма недуги, у 41 дитини – тяжка форма. Лабораторні показники змін гемостазу та фібринолізу наведено в таблиці 1.

Дослідження у хворих на ротавірусну інфекцію в гострому періоді при середньотяжкій формі показало, що у 5 з них показники гемостазу відповідали нормі, у 23 – відмічалась активація системи зсідання крові та пригнічення процесів фібринолізу. Час зсідання крові був подовжений в 1,4 разу, швидкість зсідання – в 1,6 разу, підвищувався рівень фібриногену в 1,2 разу порівняно з контрольною групою. Порушення у фібринолітичному ланцюжку гемостазу характеризувалося достовірним збільшенням часу напівлізису ($t_{1/2}$) та повного лізису (t_2) фібринового згустку в 1,3 та 1,4 разу відповідно.

При аналізі параметрів зсідання крові та фібринолізу у кожного хворого зміни були односпрямовані. Так, у всіх дітей із середньотяжкою формою спостерігалось підвищення фібриногену, час зсідання був підвищений у 91,7 % хворих, у 8,3 % він залишався в межах норми (1,1-1,3 хв). У всіх пацієнтів був сповільнений фібриноліз.

У групі хворих з тяжкою формою ротавірусної інфекції в гострому періоді нормальних показників не зареєстровано, у 43,9 % хворих ко-

Таблиця 1

Показники системи гемостазу та фібринолізу у хворих на ротавірусну інфекцію залежно від її тяжкості ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група	Середньотяжка форма		Тяжка форма			
				I група		II група	
		а	б	а	б	а	б
t_1 , хв	$1,2 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1^*$	$1,5 \pm 0,1$
$tg \alpha$	$5,2 \pm 0,3$	$8,1 \pm 0,5^*$	$5,3 \pm 0,2$	$8,0 \pm 0,5^*$	$6,7 \pm 0,3^*$	$2,7 \pm 0,2^*$	$5,4 \pm 0,2$
$tg \beta$	$3,1 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,3^*$	$2,9 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2^*$	$2,3 \pm 0,2^*$
$t_{1/2}$, хв	$3,1 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,2^*$	$3,3 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,2^*$	$3,3 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,3^*$	$3,9 \pm 0,2^*$
t_2 , хв	$3,5 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,2^*$	$4,0 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,2^*$	$4,1 \pm 0,1^*$	$5,0 \pm 0,3^*$	$4,7 \pm 0,2^*$
Fg, г/л	$2,2 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,2^*$	$2,4 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,2^*$	$2,9 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,1^*$	$1,7 \pm 0,2$

Примітки: * – достовірна різниця порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$); а – гострий період, б – період реконвалесценції.

агуляційний і фібринолітичний потенціал характеризувався достовірним збільшенням часу і швидкості зсідання крові в 1,3-1,5 разу відповідно, подовженням $t_{1/2}$ і t_2 в 1,3 і 1,4 разу; швидкість фібринолізу не змінювалась. Рівень фібриногену був підвищений в 1,7 разу і достовірно відрізнявся від норми ($P < 0,05$).

У 56,1 % хворих на тяжку форму спостерігалось пригнічення коагуляційного потенціалу крові і сповільнення процесів фібринолізу, що характеризувалось подовженням часу зсідання в 1,6 разу, зменшенням швидкості зсідання крові в 1,9 разу порівняно з нормою, зниженням рівня фібриногену в 1,4 разу, що вказувало на виснаження системи зсідання крові. Гіпокоагуляційний зсув спостерігався на фоні гіпофібринолізу, про що свідчило сповільнення швидкості фібринолізу в 2,1 разу та часу напівлізису й повного лізису – в 1,4 разу відповідно ($P < 0,05$).

У динаміці хвороби спостерігались наступні зміни: у хворих на середньотяжку форму відзначено тенденцію до нормалізації коагуляційних показників і показників фібринолізу, а при тяжкій формі у хворих I групи в період ранньої реконвалесценції час зсідання крові (t_1) нормалізувався і зменшилась швидкість зсідання ($tg \alpha$) в 1,2 разу порівняно з гострим періодом, хоча до норми не повернулась ($P < 0,05$). Відзначено тенденцію до нормалізації у фібринолітичному ланцюжку гемостазу. $t_{1/2}$ і $tg \alpha$ скоротилися порівняно з гострим періодом. Концентрація фібриногену в крові знизилась і становила $2,9 \pm 0,2$ г/л. У дітей з тяжкою формою ротавірусної інфекції

II групи у період ранньої реконвалесценції спостерігалась нормалізація показників часу і швидкості зсідання крові ($P < 0,05$). Однак швидкість фібринолізу, $t_{1/2}$ і t_2 залишались зниженими. Концентрація фібриногену була нижча за норму в 1,3 разу.

Отже, аналіз отриманих даних підтверджує, що ротавірусна інфекція у дітей супроводжується змінами в системі гемостазу: при середньотяжкій формі недуги спостерігалась активація коагуляційного ланцюжка гемостазу та сповільнення процесів фібринолізу, при тяжкій формі – у 43,9 % хворих спостерігались зміни, що відповідають I стадії, у 56,1 % дітей – II стадії синдрому ДВЗ.

Змішана кишкова інфекція була встановлена у 53,5 % хворих, перебігала в 39,6 % з них у середньотяжкій формі, в 60,4 % – у тяжкій формі.

Змішані ротавірусно-бактерійні кишкові інфекції характеризувались тяжкістю перебігу, яскравими проявами інтоксикації, блювотою у 77,4 %, подовженим токсикозом, поєднанням колітного синдрому з ентеритним. Виражені мікроциркуляторні та гемокоагуляційні розлади у вигляді блідості шкіри спостерігались у 80,2 %, мармуровості – у 17,9 %, акроціанозу – у 7,2 %, періорального ціанозу – в 11,3 % хворих. Прояви геморагічного синдрому у вигляді блювоти «кавовою гущею» спостерігались у 8,1 %, гемоколіт мав місце у 27,4 %, мікрогематурія – у 1,7 % дітей.

З 78 пацієнтів зі змішаною ротавірусно-бактерійною ГКІ переважали хворі з мікст-сальмо-

неліозною інфекцією, 47 дітей були з тяжкою формою хвороби (60,3 %) та 31 (39,7 %) – із середньотяжкою.

Клінічні спостереження за станом дітей дозволили виявити у них як при середньотяжкій, так і при тяжкій формі симптоми, що свідчать про порушення системи гемостазу: блідість шкірних покривів (66,7 %), «мармуровий» малюнок шкіри (17,9 %), гемоколіт (23,1 %). При цьому важливо відмітити, що яскравість проявів токсикозу залежала від тяжкості хвороби.

У 5 дітей (6,4 %) показники гемокоагуляції та фібринолізу були нормальними. У гострому періоді мікст-інфекції показники у 76,9 % хворих із середньотяжкою формою хвороби відповідали таким у стадії гіперкоагуляції та гіпофібринолізу, що проявлялось збільшенням часу зсідання крові в 1,3 разу, швидкості зсідання в 2,1 разу, підвищенням рівня фібриногену в 1,7 разу порівняно з нормою, тобто відбувалась активація коагуляційного ланцюжка гемостазу. Процес фібринолізу був пригнічений, про що свідчило збільшення часу напівлізису і повного лізису фібринового згустку порівняно з нормою в 1,4 разу. Швидкість фібринолізу залишалась у межах норми ($3,3 \pm 0,3$ хв). У 23,1 % хворих при середньотяжкій формі показники гемостазу відповідали стадії гіпокоагуляції та гіпофібринолізу, у них подовжувався час зсідання крові в 1,5 рази порівняно з нормою, а швидкість зсідання була меншою, ніж у здорових дітей, в 1,5 рази. У системі фібринолізу розвивались такі порушення: швидкість фібринолізу була меншою в 2,1 разу, час напівлізису подовжувався в 1,3 разу, час повного лізису – в 1,4 разу. Концентрація фібриногену була меншою в 1,4 разу.

У жодного хворого з тяжкою формою нормальних параметрів не було, у 23,4 % – показники гемостазу відповідали стадії гіперкоагуляції та гіпофібринолізу, у 76,6 % дітей зміни відповідали II стадії синдрому ДВЗ, про що свідчило пригнічення коагуляційного потенціалу та сповільнення процесів фібринолізу, рівень фібриногену був знижений удвічі за норму і в 1,5 рази – порівняно з хворими на середньотяжку форму, спостерігалось сповільнення швидкості фібринолізу в 2,1 разу проти норми ($P < 0,05$).

При дослідженні в динаміці у хворих на змішану ротавірусно-бактерійну інфекцію порушення з боку гемокоагуляції мали різноспрямований характер. Так, у період ранньої реконва-

лесценції при середньотяжкій формі у 68,4 % дітей спостерігалась тенденція до нормалізації показників системи зсідання (t_1 , $tg\alpha$), при цьому збереглись зміни показників фібринолізу у вигляді сповільнення часу $t_{1/2}$, t_2 . Рівень фібриногену був підвищений – $3,3 \pm 0,3$ г/л. У хворих з тяжкою формою при II стадії ДВЗ синдрому не відмічалось достовірних змін параметрів фібринолізу, що проявилось збереженням і поглибленням гіпокоагуляційних зсувів – подовження $t_{1/2}$ та t_2 , сповільнення швидкості фібринолізу, рівень фібриногену при цьому залишався зниженим (1,6 г/л) і в процесі терапії до норми не повертався.

Надалі, навіть при покращенні стану, в окремих хворих зберігались зміни лабораторних показників фібринолітичного ланцюжка гемостазу, гіпокоагуляційні зсуви у вигляді подовження $t_{1/2}$, t_2 . Весь період реконвалесценції зберігалась повільна клінічна динаміка.

Паралельно з погіршенням лабораторних показників спостерігалось клінічне погіршення стану хворих, що проявлялось хвилеподібним перебігом з тривалим періодом реконвалесценції, на 2-3-му тижні наростала інтоксикація, з'являвся гемоколіт.

Таким чином, у хворих із середньотяжкою формою змішаної ротавірусно-бактерійної кишкової інфекції переважно спостерігалась I стадія синдрому ДВЗ, у хворих з тяжкою формою в 23,4 % випадків діагностовано I стадію, у 76,6 % – II стадію синдрому ДВЗ. У 57,7 % дітей захворювання перебігало хвилеподібно.

Висновки

1. Ротавірусна інфекція у дітей супроводжується змінами в системі гемостазу: при середньотяжкій формі хвороби спостерігається активація коагуляційного ланцюжка гемостазу та сповільнення процесів фібринолізу, при тяжкій формі – у 43,9 % пацієнтів спостерігались зміни, що відповідають I стадії, у 56,1 % дітей – II стадії синдрому ДВЗ.

2. При змішаній ротавірусно-бактерійній кишквій інфекції із середньотяжким перебігом переважно спостерігалась I стадія синдрому ДВЗ, у хворих з тяжкою формою в 23,4 % випадків діагностовано I стадію, у 76,6 % – II стадію синдрому ДВЗ.

Література

1. Морозова О.П. Состояние системы гемостаза при острых кишечных инфекциях у детей первого года жизни: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1984. – 187 с.
2. Крамарев С.А. Клинико-патогенетическое значение системы гемостаза и биологически активных веществ при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Киев, 1991. – 38 с.
3. Иванов И.В. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при острых кишечных инфекциях у детей первого года жизни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 1987. – 22 с.
4. Дорошенко В.О. Стан систем гемостазу та фібринолізу при тяжких формах кишкових інфекцій у дітей раннього віку і корекція їх порушень: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 1993. – 20 с.
5. Maki M. A prospective clinical study of rotavirus diarrhoea in young children // Acta Paediatr. Scand. – 1981. – N 70. – P. 707-713.
6. Анисимова Ю.Н., Цинзерлинг А.В., Дзюблик И.В. Инфекционно-токсический шок при генерализованной ротавирусной инфекции у новорожденных // Архив патологии. – 1993. – Т. 55, № 5. – С. 32-38.

7. Лежен Т.Н., Соколовская Л.И., Прусская В.В., Кудинов С.А. Турбидиметрический экспресс-микрометод для одновременной оценки параметров свёртывания и фибринолиза плазмы крови // Укр. биохим. журн. – 1993. – № 2. – С. 23-30.

ROTAVIRAL INFECTION. HEMOSTASIS CONDITION IN INFANTS

O.P. Moshchych, L.O. Palatna, V.M. Blahodatny

SUMMARY. Due to examination of 350 children with rotaviral infection, this disease was established to be accompanied by the changes in hemostasis system: at medium-severe form There were observed the activation of hemostasis coagulative chain and deceleration of fibrinolysis processes, at severe form in 43,9 % of patients there were observed the changed, corresponding the 1st stage and in 56.1 % of children – the 2nd stage of CVD syndrome. At mixed rotaviral-bacterial intestinal infection with moderate course there was mainly observed the 1st stage of CVD syndrome. In patients with severe form in 23.4 % of cases there was diagnosed the 1st stage, in 76.6 % – the 2nd stage of CVD syndrome.

© Кузнецов С.В., Ольховська О.М., 2001
УДК 616.33+616.342] -002-053.2-036.8:615.032]-072

С.В. Кузнецов, О.М. Ольховська

ДОДАТКОВІ ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГАСТРОЕНТЕРОКОЛІТАХ У ДІТЕЙ

Харківський державний медичний університет

У 217 дітей, хворих на гострі гастроентероколіти (ГЕК), було досліджено три типи гемодинамічних порушень. Доведено, що гіподинамічний режим гемодинаміки – найнесприятливішим. Показники гемодинаміки, метаболітів середньої молекулярної маси (МСММ) та лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) – додатковими критеріями ефективності інфузійної терапії.

Метод ехокардіоскопічних досліджень стану серцево-судинної системи та кровообігу вже широко увійшов у практику педіатрії та інфек-

ційних хвороб [1-3]. Неінвазивність методу, відносна простота застосування, інформативність результатів, які отримуються, приваблюють лікарів різного профілю.

Мета роботи – вивчити особливості режимів кардіогемодинаміки у дітей, хворих на кишкові інфекції, та визначити критерії ефективності терапії.

Матеріали і методи

Дослідження проведені протягом п'яти років на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харків. У

динаміці патологічного процесу проаналізовано показники кардіогемодинаміки у 217 дітей, хворих на ГЕК інфекційної природи. Поряд з традиційними методами обстеження хворим проводили ехокардіоскопію, дослідження показників МСММ та ЛІІ. Тяжкість стану хворих була обумовлена інфекційно-токсичним шоком різного ступеня, проявами кишкового токсикозу з ексикозом. Діти госпіта-

лізувались у реанімаційне відділення або у відділення інтенсивної терапії. З перших годин перебування в стаціонарі пацієнтам забезпечували венозний доступ з подальшим проведенням необхідної інтенсивної терапії. Розподіл хворих за віком був таким: діти першого року життя – 69 (31,8 %), 1-2 роки – 94 (43,3 %), від 2 до 8 років – 54 (24,9 %).

Розподіл хворих за етіологією наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих за нозологічними формами

Хвороба	Кількість хворих	
	абс.	%
Шигельоз	87	40,1
Сальмонельоз	55	25,3
Ешерихіоз	12	5,5
ГЕК, обумовлені умовно-патогенною флорою	13	6,0
ГЕК нез'ясованої етіології	14	6,5
Асоційовані ГЕК	36	16,6
Разом	217	100,0

З урахуванням показника систолічного індексу (СІ), який визначає режим центральної гемодинаміки (ЦГД), виділили три основні групи спостережень. У першу групу увійшли 112 хворих з підвищеними показниками СІ, в яких режим гемодинаміки оцінювався як гіпердинамічний. Другу групу склали 64 дитини, СІ яких істотно не відрізнявся від вікових показників, а режим гемодинаміки був нормодинамічним. 41 хвора дитина, СІ в якій був зниженим, увійшла в третю групу спостережень, оскільки в неї реєструвався гіподинамічний режим ЦГД. Переважним клінічним симптомом, що вирішував тяжкість хвороби у хворих з гіподинамічним режимом гемодинаміки, був синдром кишкового токсикозу з ексикозом 2-3-го ступеня.

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих з гіподинамічним режимом кардіогемодинаміки були знижені показники систолічного індексу, низькі цифри ударного та кінцево-діастолічного об'єму. Поряд з цим у більшості хворих відмічено зниження скорочувальної здатності міокарда лівого шлуночка, що відображалось на зниженні фракції викиду. При цьому спостерігалось підвищення загального периферичного опору. Для всіх дітей з гіподинамічним режимом центральної гемодинаміки при кишкових інфекціях характерним було підвищення частоти серцевих скорочень. Такі зміни пов'язані, з одного боку, зі зниженням об'єму циркулюючої крові внаслідок розвитку ексикозу, з

іншого, – зі зниженням скорочувальної здатності міокарда, порушеннями мікроциркуляції, які були обумовлені проявами токсикозу. Важливим є не тільки визначення ступеня змін ехокардіоскопічних показників, що визначали тяжкість хвороби, але й динаміка цих показників на фоні інтенсивної терапії, яка проводилась. Так, у хворих з гіподинамічним режимом гемодинаміки на тлі адекватної за обсягом інфузійної терапії та правильним вибором стартових інфузатів відбувалась зміна режиму кардіогемодинаміки на нормо- або гіпердинамічний. Однак у 14 хворих зі значними порушеннями гемодинаміки таких змін не було досягнуто. Незважаючи на інтенсивну терапію, систолічний індекс залишався на 26,5 % нижче норми, значно страждала насосна функція міокарда лівого шлуночка, ударний об'єм тривалий час був зменшений на 2-3 мм, спостерігались низькі показники кінцево-діастолічного об'єму. Хвороба у цих дітей закінчилась летально.

Обсяг терапевтичних заходів визначався не тільки на підставі клінічних проявів хвороби, але й з урахуванням виявлених режимів гемодинаміки, що дозволило об'єктивно підійти до визначення параметрів інфузії, вибору стартових розчинів. При гіподинамічному режимі визначалися низькі показники систолічного індексу, фракції викиду, ударного об'єму на фоні підвищення показників загального периферичного опору, що

свідчило про дефіцит об'єму циркулюючої крові. Основна увага була приділена нормалізації гемодинамічних порушень та об'єму циркулюючої крові, боротьбі з дефіцитом електролітів. При проведенні інфузійної терапії перевагу надавали реополіглюкіну, альбуміну та іншим високомолекулярним препаратам як лікам вибору стартової терапії з метою поповнення дефіциту об'єму крові. При гіпердинамічному режимі гемодинаміки, який характеризувався підвищенням систолічного індексу, зростанням частоти серцевих скорочень, підвищенням ударного та хвилинного об'єму, інфузійна терапія була спрямована на зниження симптомів інтоксикації і токсикозу, боротьбу з порушенням периферичного кровообігу. У першу чергу застосовували фізіологічний розчин, 5 % розчин глюкози. При нормодинамічному режимі гемодинаміки вивчалось питання про компенсаторні механізми дитячого організму стосовно підтримання цього

«нормодинамічного» режиму і терапія залежала від характеру виявлених змін. На фоні застосованої терапії при правильному виборі стартових інфузійних засобів у поєднанні з відповідною етіотропною та симптоматичною терапією помічена зміна гіподинамічного режиму на нормо- та гіпердинамічний режим; гіподинамічного – на нормодинамічний.

Не менш важливим залишається удосконалення діагностики, визначення критеріїв ефективності детоксикаційної терапії дітей, хворих на гострі гастроентероколіти. У 69 дітей віком від 3 міс. до 4 років, хворих на тяжкі форми ГЕК інфекційної етіології, в динаміці ехокардіоскопічного моніторингу з визначенням типу гемодинаміки та основних гемодинамічних показників також досліджувалася динаміка показників ЛІІ та МСММ. В гострому періоді у хворих визначалися значно підвищені рівні ЛІІ та МСММ (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння МСММ і ЛІІ у хворих на ГЕК у динаміці патологічного процесу ($M \pm m$)

Показник	Стадія		Контрольна група
	декомпенсації	компенсації	
МСММ	$0,36 \pm 0,02^*$	$0,26 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,03$
ЛІІ	$2,04 \pm 0,21^*$	$0,61 \pm 0,21$	$0,56 \pm 0,32$

Примітка. * – різниця достовірна ($P < 0,001$) порівняно з контролем.

На фоні адекватної невідкладної інфузійної терапії відзначене значне покращення загального стану хворих, поступова регресія клінічних проявів хвороби. При ультрасоноскопічному дослідженні це супроводжувалось зміною режимів гемодинаміки – гіподинамічного на нормо- та гіпердинамічний, покращенням окремих показників нормо- та гіпердинамічних режимів; знижувались показники МСММ та ЛІІ до рівня здорових дітей.

Висновки

1. Діти, хворі на тяжку форму ГЕК, потребують дослідження стану кардіогемодинаміки, тобто кардіогемодинамічні спостереження повинні бути обов'язковим дослідженням.

2. Гіподинамічний режим кардіогемодинаміки слід розглядати як особливо прогностично небезпечний.

3. Вибір стартової інфузійної терапії залежить від типу гемодинамічних порушень.

4. Відповідні зміни режимів гемодинаміки, показників ЛІІ та МСММ, поряд з клінічними симптомами, повинні бути об'єктивними критеріями ефективності інфузійної терапії.

Література

1. Мощич П.С., Михайлова А.М. Ураження серця і кровоносних судин при інфекційних хворобах // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 1. – С. 5-10.
2. Дворяковский И.В., Знаменская Е.И., Дворяковская Г.М. Возможности эхографии в педиатрии (показания к применению) // Вопр. охр. мат. и детства. – 1986. – Т. 31, № 4. – С. 7-11.
3. Вашев Є.А., Ольховська О.М., Закревський М.М. та ін. Залежність кардіогемодинаміки від типів токсикозу у дітей // Актуальні питання клінічної інфектології: Матер. V з'їзду інфекціоністів України (7-9 жовт-

ня 1998 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – С. 103-105.

ADDITIONAL LABORATORY AND INSTRUMENTAL FOR ESTIMATION OF INFUSIVE THERAPY EFFICACY AT GASTROENTEROCOLITIS IN CHILDREN

S.V. Kuznetsov, O.M. Olkhovska

SUMMARY. There were investigated 3 types of hemodynamic disturbances in 217 children with

acute gastroenterocolitis. Hypodynamic regimen was proved to be the most unfavorable. The indices of hemodynamics, metabolites of medium molecular mass and leukocyte index of intoxication are additional criteria of infusive therapy efficacy.

© Михайлова А.М., Гайдей В.Р., 2001
УДК 616.98:578

А.М. Михайлова, В.Р. Гайдей

ОЦІНКА ВЕГЕТАТИВНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДІЯЛЬНОСТІ ЗА ДАНИМИ КЛІНОРТОСТАТИЧНОЇ ПРОБИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ЧАСТО ХВОРІЮТЬ

Одеський державний медичний університет

У 110 дітей, які часто хворіли на ГРВІ, оцінено вегетативне забезпечення діяльності за даними клінортостатичної проби. Виявлено, що при легких формах ГРВІ в гострому періоді частіше спостерігалось посилення вегетативного забезпечення діяльності (ВЗД), що свідчить про напруження механізмів адаптації за рахунок активації симпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС). При середньотяжкій формі частіше реєструвалось послаблення ВЗД, що вказувало на недостатність симпатичного відділу ВНС і, можливо, його виснаження.

Дослідження ВЗД серцево-судинної системи (ССС) дозволяє отримати важливу інформацію про стан ВНС, так як вегетативні компоненти обов'язково супроводжують будь-яку діяльність. Клінортостатична проба (КОП) – це експериментальне виявлення реакції організму на перехід з горизонтального у вертикальне положення та підтримання такого положення [1-3].

У КОП поєднані два вегетативні рефлексі: кліностатичний рефлекс Данієлопуло (описаний як зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) на 4-6 уд./хв при переході з вертикального по-

ложення у горизонтальне) та ортостатичний рефлекс Превеля (збільшення ЧСС на 6-24 за хв при переході з горизонтального положення у вертикальне) [3, 4].

При переході в ортоположення активізується симпатичний відділ ВНС, який забезпечує стійкість гемодинаміки в ортостазі. У системній реакції на ортостатичний вплив відіграє роль як хронотропна реакція серця (підвищення ЧСС спрямоване на підтримання хвилинного об'єму (ХО) як компенсаторна реакція), так і вазоконстрикція резистивних судин (централізація кровообігу). Ці реакції стабілізують гемодинаміку. Виділення патологічних варіантів КОП ґрунтується на яскравості симпато-адреналової реакції під час ортостазу.

Метою роботи була оцінка стану вегетативного забезпечення діяльності за даними КОП у 110 дітей віком від 6 до 10 років, які часто хворіють (ЧХД) на гострі респіраторні вірусні інфекції. Контрольну групу становили 40 здорових дітей [4-6].

Матеріали і методи

Для визначення вегетативного забезпечення діяльності використовували КОП. У положенні лежачи вимі-

рювали артеріальний тиск (АТ) тричі з інтервалом 5 хв. з розрахунком середньої величини систолічного (АТс) та діастолічного (АТд) тиску. ЧСС реєстрували на ЕКГ. Після переходу за командою у вертикальне положення у хворого протягом 10 хв. з інтервалом 1 хв. вимірювали АТс, АТд та ЧСС. Потім хворий переходив у горизонтальне положення і протягом наступних 4 хв. з інтервалом 1 хв. вимірювали досліджувані показники. Оцінку результатів проби проводили за рекомендаціями Н.А. Білоконь і М.Б. Кубергера [1].

Результати досліджень та їх обговорення

На основі отриманих даних (табл. 1), в гострому періоді недуги при легкій її формі частіше спостерігається посилення вегетативного забезпечення діяльності ($P < 0,05$), а при середньотяжкій формі – послаблення ($P < 0,001$). Послаблення ВЗД при легких формах ГРВІ також реєструвалося частіше, але ця різниця не була статистично достовірною порівняно з показни-

Таблиця 1

Частота варіантів ВЗД за даними КОП у дітей віком 6-10 років, які часто хворіють на ГРВІ ($M \pm m$), %

Вегетативне забезпечення діяльності	Легка форма захворювання		Середньотяжка форма		Контрольна група
	Гострий період	Період одужання	Гострий період	Період одужання	
Нормальне	29,22±6,56*	51,04±7,15	14,24±4,37	50,90±6,25	57,75±5,86
Посилене	35,42±6,90*	23,40±6,17	17,86±5,12	7,27±3,50	18,31±4,59
Послаблене	37,37±6,90	25,56±6,29	67,90±5,84*	41,83±6,16*	23,94±5,06

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з контрольною групою ($P < 0,05-0,001$).

ками контрольної групи. У гострому періоді середньотяжкої форми хвороби частота посиленого ВЗД не відрізнялась від показників контрольної групи.

Послаблення ВЗД найчастіше проявлялося асимпатикотонічним варіантом клінортостатичних показників, який реєструвався в 31,3 % випадків при легкій формі та у 51,5 % хворих із середньотяжкою формою. Клінічно у них спостерігалось падіння систолічного та нерідко діастолічного тиску, що супроводжувалось компенсаторним підвищенням ЧСС. У 25 % пацієнтів із середньотяжкою формою ГРВІ виникали скарги на запаморочення, біль голови, похитування, відчуття слабкості. У 12,5 % хворих падіння АТс було досить значним, проба була вимушено зупинена через можливість виникнення колапсу. Ортостатична гіпотонія пов'язана зі зменшенням мозкового кровообігу до критичної величини в результаті депонування крові у нижній половині тіла та недостатньої вазоконстрикції резистивних судин внаслідок зниженої активності симпатичного відділу ВНС. Підвищення ЧСС на фоні зменшення серцевого викиду не в змозі підтримувати необхідний хвилинний об'єм протягом тривалого часу.

Рідше в гострому періоді реєструвався інший патологічний варіант КОП – симпатикоастенічний (4,2 % хворих з легкою та 10,7 % – із середньотяжкою формою). Клінічно в обстежуваних хво-

рих спостерігалось значне зниження АТс тільки на 5-7-й хвилині ортостазу, що супроводжувалось збільшенням ЧСС, блідістю та похолодінням шкірних покривів, запамороченням. Така реакція пов'язана з виснаженням компенсаторних симпатичних механізмів і виникненням вагусної реакції зі збільшенням депонування крові у нижній половині тіла та зниженням серцевого викиду.

Посилення ВЗД проявлялося гіперсимпатикотонічним варіантом КОП (22,9 % при легкій і 7,1 % – при середньотяжкій формі). Клінічно спостерігалось різке підвищення АТс, а в ряді випадків – АТд, і значне підвищення ЧСС, що свідчило про гіперадаптацію, пов'язану з посиленням симпатико-адреналової системи.

Рідше в гострому періоді реєструвався тахікардійний варіант (за W. Birkmayer). КОП (12,5 % при легкій і 10,7 % – при середньотяжкій формі) характеризувалась підвищенням ЧСС під час ортостазу при відносно незміненому АТ.

У період одужання спостерігалась тенденція до нормалізації ВЗД тільки при легкій формі хвороби. При середньотяжкій формі ГРВІ число обстежуваних з послабленням ВЗД залишалось більшим, ніж у контрольній групі ($P < 0,05$). Нормальне вегетативне забезпечення діяльності реєструвалось на тому ж рівні, як і в дітей контрольної групи, а посилене – дещо рідше. Серед патологічних варіантів КОП переважав, як і в гострому

періоді, асимпатикотонічний (21,3 % при легкій і 27,3 % – при середньотяжкій формі). При рецидивному перебігу недуги у жодного хворого не зареєстровано нормального варіанту КОП. Патологічні варіанти були представлені асимпатикотонічним (70 %) і симпатикоастенічним (30 %). У період одужання нормальний варіант КОП зареєстрований у 40 % хворих, а у решти спостережуваних зберігався асимпатикотонічний варіант.

Висновки

1. При легких формах ГРВІ в гострому періоді частіше спостерігалось посилення вегетативного забезпечення діяльності, що свідчить про напруження механізмів адаптації за рахунок активації симпатичного відділу ВНС. При середньотяжкій формі частіше реєструвалось послаблення ВЗД, що вказувало на недостатність симпатичного відділу ВНС і, можливо, його виснаження.

2. При рецидивному перебігу хвороби спостерігалось переважання тону парасимпатичного відділу ВНС на фоні функціональної недостатності симпатичного, що відображає неадекватну відповідь організму в цілому на дію інфекційного агента.

Література

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. – Саратов, 1996. – 126 с.

2. Осколкова М.К. Функциональные методы исследования системы кровообращения у детей. – М.: Медицина, 1988. – 270 с.

3. Кубышкин В.Ф. Фазы и периоды сердечного цикла. – М.: Медицина, 1982. – 140 с.

4. Тузанкина И.А. Часто болеющие дети. – М.: Медицина, 1993. – 134 с.

5. Черток Е.Д. Диспансеризация и этапная реабилитация часто болеющих детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 1992. – 14 с.

6. Осколкова М.К., Красина Г.А. Реография в педиатрии. – М.: Медицина, 1980. – 215 с.

ESTIMATION OF VEGETATIVE PROVIDING OF ACTIVITY BY DATE OF CLINORTOSTATIC TEST IN ALLING CHILDREN

A.M. Mychailova, V.R. Haidey

SUMMARY. Vegetative providing of activity by date of clinortostatic test was estimated in 110 children who had been often ill with acute respiratory viral infections (ARVI). It was found that at ARVI slight forms in acute period vegetative activity increasing was observed. It confirms adaptation mechanisms tendering due to sympatic department of vegetative nervous system. In case of moderate form decreasing of vegetative activity was observed. It confirms insufficiency of sympatic department of vegetative nervous system.

© Шейман Б.С., 2001
УДК 616-053.2

Б.С. Шейман

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ПРОДУКЦІЇ ТОКСИНІВ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Українська дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ

Наведено результати досліджень механізмів продукції токсинів у дітей з гострою нирковою недостатністю (ГНН). Продемонстровано залежність цих механізмів від пошкоджуючих властивостей токсинів, періоду розвитку захворювання. Запропоновано новий підхід до аналізу параметрів токсикозу у дітей з ГНН. Отримана інформація має важливе значення щодо вибору методу детоксикації в інтенсивній терапії дітей з нирковою недостатністю.

Відомо, що токсикоз є інтегративним процесом, який супроводжується накопиченням у кров'яному руслі токсичних речовин ендогенного та/або екзогенного походження. У публікаціях останніх років є вказівки на те, що, відповідно до етіопатогенетичних механізмів розвитку захворювання, в організмі людини відбувається продукція токсинів, які в залежності від розмірів молекул розподілені на 3 групи. Першу групу

складають токсини з розмірами молекул менше 150 мк, продукція яких відбувається внаслідок обмінних порушень в організмі. До другої групи належать токсини з розмірами молекул 150-250 мк, продукція яких обумовлена інфекційними та/або параінфекційними (ксенобіотичними) процесами. Третю групу складають токсини з розмірами молекул більше 250 мк, продукція яких виникає в результаті резорбтивних порушень [1-6].

Незалежно від всебічного вивчення токсикозу, до тепер не деталізовані його механізми формування та перебігу у дітей з різними патологічними процесами, особливості клінічних стадій, клініко-лабораторна маніфестація та в цілому особливості розвитку найбільш тяжких його проявів – генералізації токсикозу з виникненням синдрому поліорганної недостатності (ПОН).

Актуальність пізнання зазначеної проблеми не викликає сумнівів, тому що інформація про етіопатогенетичні механізми формування токсикозу дозволить оптимізувати та індивідуалізувати використання еферентних методів детоксикації в комплексному лікуванні дітей з тяжким перебігом різних захворювань, що повинно підвищити ефективність терапії, покращити якість життя хворих. У зв'язку з цим, вивчення різних аспектів формування та розвитку токсикозу, використання індивідуалізованого підходу до призначення еферентної терапії є важливою медико-соціальною проблемою.

Матеріали і методи

Всі дослідження були умовно розподілені на 3 етапи. На першому етапі, з використанням мембранних технологій, здійснювали виділення з вільно циркулюючої фракції плазми 2 проб фільтрату. Перша проба містила токсини з молекулами малих розмірів (<150 мк), друга проба – токсини з молекулами середніх розмірів (150-250 мк). На другому етапі методами висолювання проводили виділення з плазми глобулінової та альбумінової токсин-несучих фракцій. Методом ділюції здійснювали розрив токсинів з токсин-несучими фракціями плазми. Після цього, за допомогою мембранної технології, розділяли фільтрат, що отримали від кожної з токсин-несучих фракцій, на 3 проби. Перша проба вміщала токсини з молекулами малих розмірів (<150 мк), друга – токсини з молекулами середніх розмірів (150-250 мк), третя – токсини з молекулами великих розмірів (>250 мк). На третьому етапі проводили дослідження токсич-

ності кожної з проб методом цитолітичної активності щодо аутологічних лейкоцитів. Після цього розраховували процентні співвідношення парціальних часток токсинів з різними розмірами молекул.

Механізми продукції токсинів у дітей з ГНН вивчали на 2-3-ю добу після надходження у стаціонар (період «дебюту»), на 8-10-у добу лікування (період «розпалу») та на 16-18-у добу від моменту госпіталізації (період «наслідків»).

Дослідження механізмів продукції токсинів проводили у двох напрямках: залежно від а) періоду і б) генезу захворювання.

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічні спостереження та лабораторні дослідження проведені нами у 93 дітей з гострою нирковою недостатністю різної етіології: у 41 випадку ГНН розвинулася на тлі гемолітико-уремічного синдрому (ГУС), у 28 дітей – на тлі гострої кишкової інфекції (ГКІ) та у 24 дітей – на тлі гострої аутоімунної гемолітичної анемії (ГГА). Діти поступали на лікування на 2-3-ю добу від розвитку олігоанурії.

Результати досліджень механізмів продукції токсинів у дітей з ГНН у різні періоди захворювання надані у таблиці 1.

Як свідчать отримані результати, в дебюті захворювання у більшості дітей з ГНН (41,5 %) основна роль належала параінфекційним механізмам продукції токсинів, у розпалі та наслідках захворювання у більшості дітей (70,0 та 89,5 % відповідно) – дисметаболічним механізмам продукції.

Результати вивчення продукції токсинів у дітей з ГНН різного етіопатогенезу на етапах лікування надані на малюнках 1-3.

У 32,3 % дітей з ГУС у період дебюту захворювання основна роль належала дисметаболічним механізмам продукції токсинів, у 38,7 % дітей – параінфекційним механізмам; у 29,0 % випадків – водночас дисметаболічним і параінфекційним механізмам продукції токсинів (мал. 1). У період розпалу захворювання в 75,0 % дітей основна роль належала дисметаболічним механізмам продукції, у 20,0 % – параінфекційним та у 5,0 % випадків – водночас дисметаболічним та параінфекційним механізмам продукції токсинів. У період наслідків захворювання у 93,3 % дітей основна роль належала дисметаболічним механізмам продукції; в 6,7 % випадків – водночас дисметаболічним і параінфекційним механізмам продукції токсинів.

Таблиця 1

Механізми продукції токсинів у дітей з ГНН (n=63) (M±m)

Досліджуваний параметр	Переважаючий процес продукції токсинів		
	дисметаболический	параінфекційний	дисметаболический + параінфекційний
Період дебюту			
Кількість дітей	n=18 (29,3 %)	n=27 (41,5 %)	n=18 (29,3 %)
ПЧм %	56,46±1,04	37,71±0,58	35,76±0,96
P1	<0,05	<0,05	>0,05
ПЧс %	43,54±1,02	44,18±1,11	35,15±0,51
P2	0	<0,05	d0,05
ПЧв %	00,00	18,11±1,33	29,09±0,64
Період розпалу			
Кількість дітей	n=29 (70,7 %)	n=9 (22,0 %)	n=3 (7,3 %)
ПЧм %	55,13±1,21	46,47±0,39	41,86±1,15
P1	<0,05	<0,05	>0,05
ПЧс %	44,87±0,87	53,53±1,06	42,27±2,12
P2	0	0	<0,05
ПЧв %	00,00	00,00	15,87±2,03
Період вислідів			
Кількість дітей	n=34 (89,5 %)	n=0 (0 %)	n=4 (10,5 %)
ПЧм %	52,96±1,56	00,00	42,69±2,41
P1	<0,05	0	>0,05
ПЧс %	35,67±2,12	00,00	41,99±1,77
P2	<0,05	0	<0,05
ПЧв %	11,37±2,03	00,00	15,32±3,04

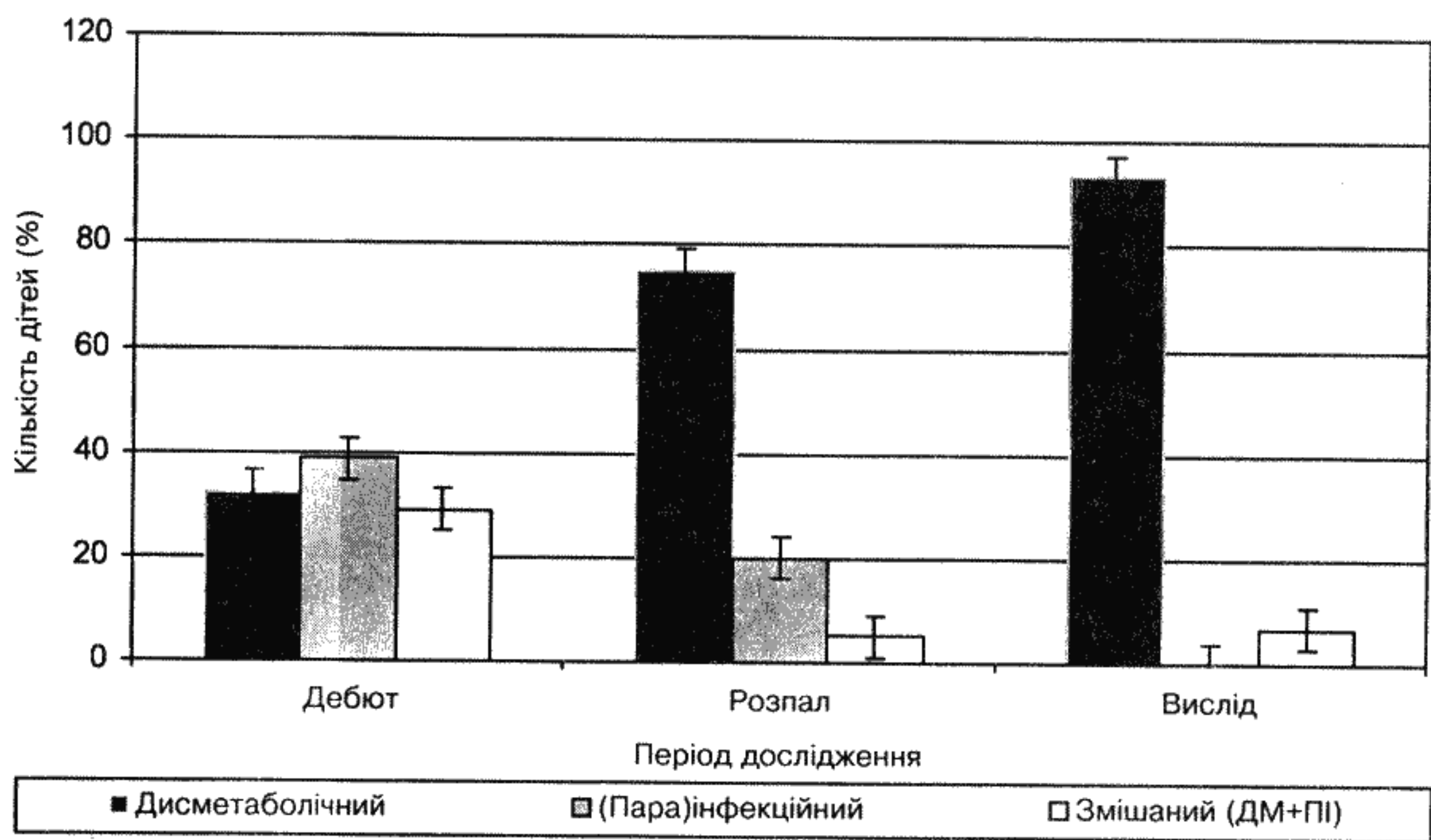
Примітки (тут і далі): М – середнє значення; m – середня помилка; ПЧ – парціальна частка; м – молекули малих розмірів (<150 мк); с – молекули середніх розмірів (150-250 мк); в – молекули великих розмірів (>250 мк); P1 – достовірність відмінностей між парціальними частками вмісту у плазмі крові токсинів з молекулами середніх і малих розмірів; P2 – між парціальними частками токсинів з молекулами середніх і великих розмірів, що містяться у плазмі крові.

Таким чином, у більшості дітей з ГУС в дебюті захворювання спостерігалися параінфекційні механізми продукції токсинів; в період розпалу та наслідків – дисметаболическі механізми.

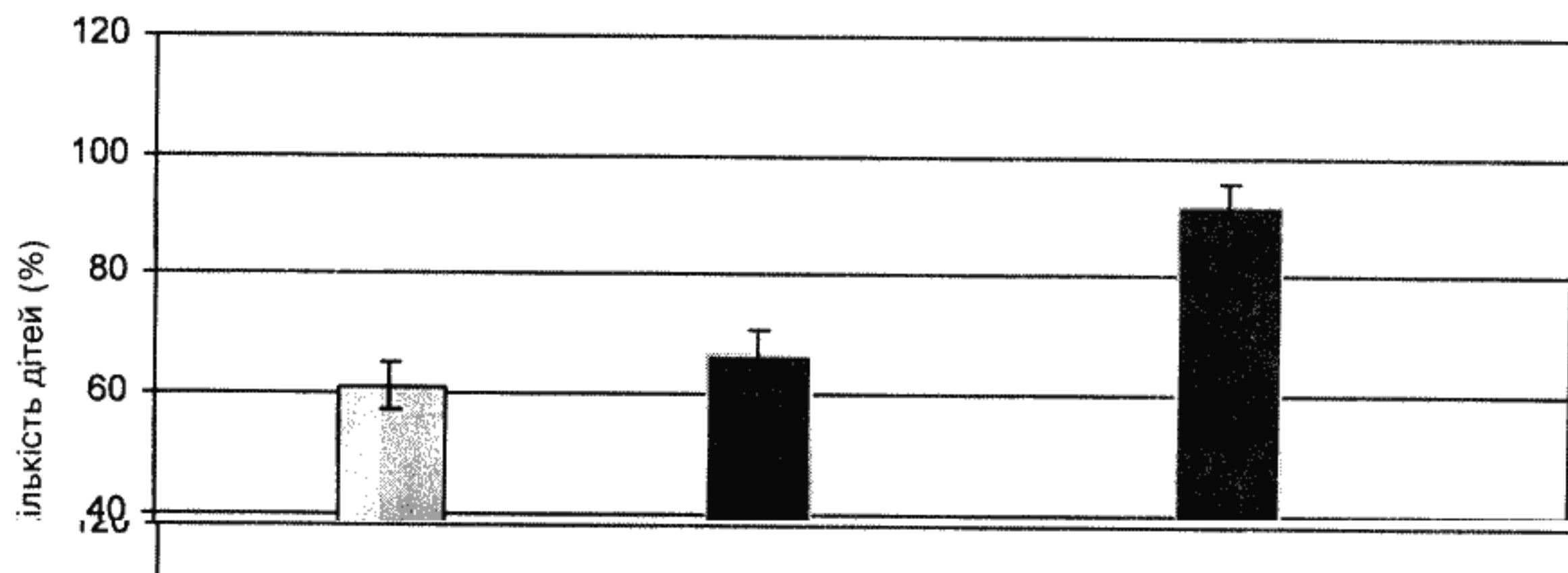
У 16,7 % дітей з ГКІ в період дебюту недуги основна роль належала дисметаболическим механізмам продукції, у 61,1 % – параінфекційним, у 22,2 % пацієнтів – водночас дисметаболическим і параінфекційним механізмам продукції токсинів (мал. 2). У період розпалу хвороби в 66,7 % випадків основна роль належала дисметаболическим та у 33,3 % дітей – параінфекційним механізмам продукції. У період наслідків у 91,7 % дітей основна роль належала дисметаболическим механізмам продукції, у 8,3 % пацієнтів – водночас дисметаболическим і параінфекційним механізмам продукції токсинів.

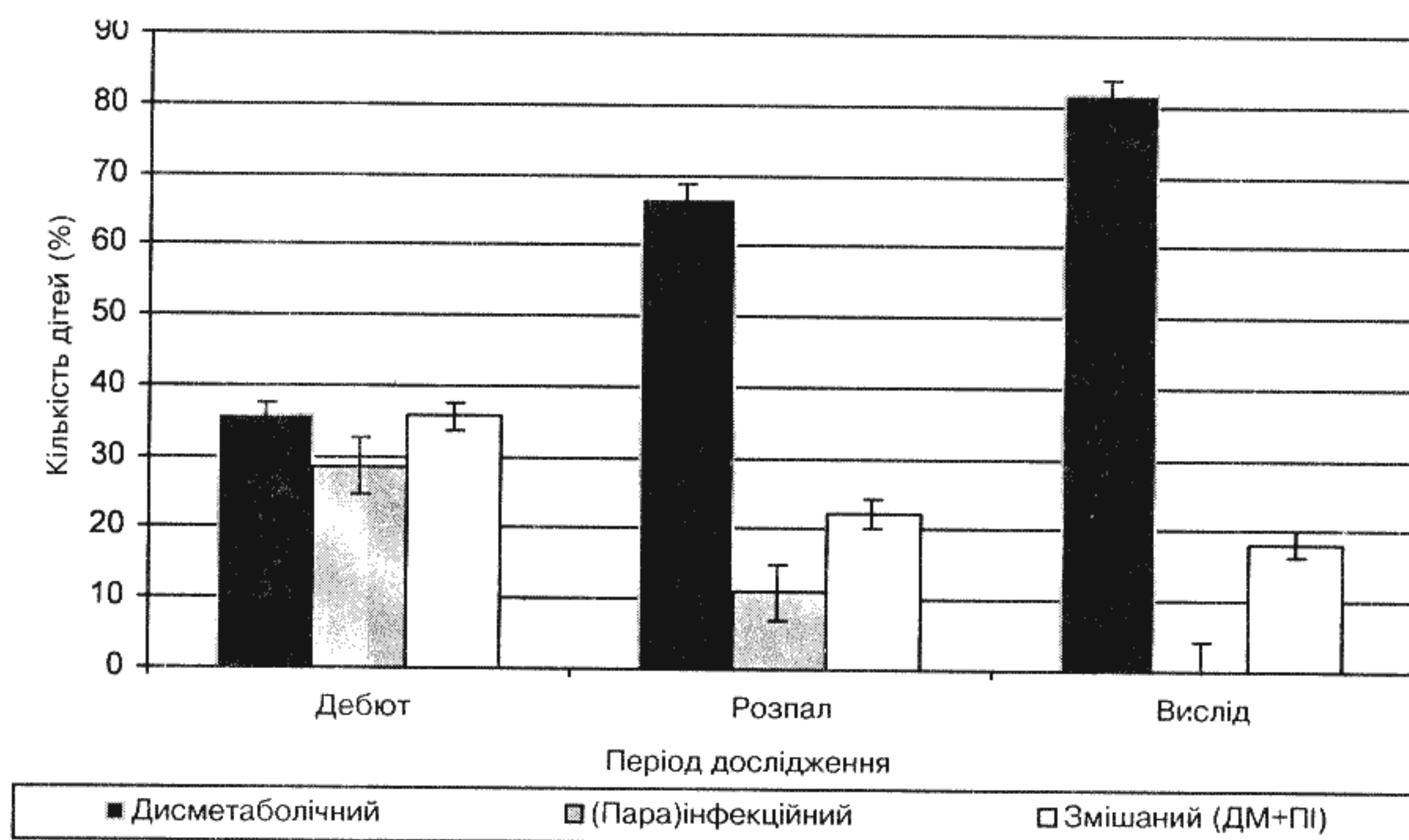
Проведені дослідження виявили, що у більшості дітей з ГКІ в дебюті недуги спостерігалися параінфекційні механізми продукції; в період розпалу та вислідів – дисметаболическі механізми продукції токсинів.

У 35,7 % дітей з ГГА в період дебюту основна роль належала дисметаболическим механізмам продукції; у 28,6 % – параінфекційним механізмам, в 35,7 % випадків – водночас дисметаболическим і параінфекційним механізмам продукції токсинів (мал. 3). У період розпалу захворювання в 66,7 % випадків основна роль належала дисметаболическим механізмам продукції, в 11,1 % – параінфекційним, у 22,2 % пацієнтів – водночас дисметаболическим і параінфекційним механізмам продукції токсинів. У період наслідків у 81,8 % дітей основна роль належала дисметаболическим механізмам продукції; в 18,2 % – водночас дис-



Мал. 1. Продукція токсинів у дітей з ГУС.





Мал. 3. Продукція токсинів у дітей з ГГА.

Висновки

1. Отримані результати вказують на те, що в більшості випадків основний механізм продукції токсинів залежав від періоду та генезу ГНН. У багатьох дітей з токсикозом незалежно від цього спостерігалися й інші механізми продукції токсинів.

2. Встановлені відмінності, вірогідно, обумовлені як особливостями розвитку та перебігу захворювання, так й індивідуальними характеристиками пацієнта, що слід передбачати при виборі методів еферентної терапії.

Література

1. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: Методичні рекомендації / Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. та ін. – Київ, 1998. – 32 с.
2. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства. – Киев: Наукова думка, 1998. – 317 с.
3. Глинский Г.В., Николаев В.Г., Иванова А.Б. и др. Применение метода ультрафильтрации для оценки содержания среднемолекулярных пептидов в плазме крови онкологических больных при химиотерапии и гемосорбции // Экспер. онкол. – 1982. – Вып. 6. – С. 49-50.

4. Громашевская Л.Л., Логай И.М., Петруня А.М., Фролов В.М. Печень и глаза // Журнал практического врача. – 1997. – № 2. – С. 9-12.

5. Гунина Л.М. Маркеры эндотоксикоза и методы детоксикационной терапии // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 1998. – № 4(5). – С. 28-32.

6. Юзвак Н.П., Владыка А.С., Юзвак А.Н. Термостабильные белки сыворотки крови при синдромах системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности // Там же. – 2000. – № 1(д). – С. 107-108.

MECHANISM OF PRODUCTION TOXINS IN INFANTS WITH ACUTE RENAL FAILURE

B.S. Sheyman

SUMMARY. The method of blood serum separation for ingredients with possibility to determine cytolytically activity of each blood ingredients related to autological leukocytes. This technology gives opportunity as to confirm the fact and degree of existence of toxemia so information for personal approach to create a multicomponent detoxication therapy.

В.М. Мельник

ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України

Проаналізовано дані 60 померлих від туберкульозу, діагностованого на автопсії, 250 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, анкети про 85 хворих на туберкульоз і СНІД, статистичні звіти. Виявлені основні причини неефективної діагностики туберкульозу, доведено, що масова (профілактична) флюорографія, туберкулінодіagnostика, мікробіологічна діагностика, рідше скринінгове анкетування населення дозволяють своєчасно діагностувати туберкульоз у $91,4 \pm 2,3$ % осіб. Запропонований трьохступеневий підхід до всебічного комплексного обстеження хворого, який на 15,6 % підвищив ефективність діагностики.

На тлі прогресування епідемії туберкульозу в Україні [1] частота помилкової діагностики цієї недуги залишається вельми високою – від 14,3 до 37,8 % [2-7]. Тому вивчення причин неефективної діагностики й інформативності різних діагностичних методів та їх систематизація у вигляді діагностичного алгоритму є вельми актуальним і своєчасним, бо, за прогностичними даними [7], у найближчі 10 років в Україні ситуація щодо туберкульозу не стабілізується.

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження є офіційні статистичні звіти, дані анкетування про 85 хворих на туберкульоз і СНІД з 15 областей України, 60 померлих від туберкульозу, діагностованого на автопсії, а також 250 хворих (чоловіків – 192 (76,8 %), жінок – 58 (23,2 %)) на вперше діагностований туберкульоз легень віком від 7 до 80 років, з них 26 (10,4 %) дітей. До I групи увійшло 125 (50,0 %) з 250 осіб, у яких були помилки діагностики на догоспітальному етапі, до II групи – стільки ж хворих із своєчасно діагностованим туберкульозом легень. Інфільтративний туберкульоз спостерігався у 79 (63,2 %) хворих I і 85 (68,0 %) II груп, вогнищевий – відповідно у 19 (15,2 %) і 15 (12,0 %), дисемінований – у 21 (16,8 %) і 18 (14,4 %), фіброзно-кавернозний – у 3 (2,4 %) і 2 (1,6 %), туберкульома – у 3 (2,4 %) і 5 (4,0 %). Бактеріовиділювачів було 55 (44,0 %) у I і 67 (53,6 %) у II групі. Діагностичну цінність кожного методу діагностики (Kj) визначали за А.Л. Шерманом [8].

Результати досліджень та їх обговорення

У 60 померлих з недіагностованим прижиттєво туберкульозом легень виявили поєднання таких причин неефективної діагностики цієї недуги: 1) неповне дослідження анамнезу й нерациональне обстеження хворого – у 23 (38,3 %) осіб; 2) неправильна інтерпретація отриманих при обстеженні даних – у 39 (65,0 %); 3) недосконалість й обмеження можливостей методів обстеження – у 15 (25,0 %); 4) тяжкий стан пацієнта, що спотворював клінічну картину хвороби – у 21 (35,0 %); 5) атиповий перебіг туберкульозу легень, в т.ч. під маскою позалегеневої супутньої недуги – у 7 (11,7 %); 6) недостатня кваліфікація 45 (75 %) лікарів-лікувальників.

Причинами неефективної діагностики у хворих I групи були хронічний алкоголізм у 37 (29,6 %), побутове пияцтво – у 59 (47,2 %), відсутність флюорографічного обстеження 5 років і більше – у 68 (54,4 %). Через недоліки роботи дільничного терапевта 28 (22,4 %) осіб не раз хворіли на гостру респіраторну вірусну інфекцію (ГРВІ) й жоден з них не обстежений флюорографічно. Із 57 (45,6 %) хворих, обстежених цим методом, туберкульоз не діагностований через помилки при читанні флюорограм – у 22 (38,6 %), низьку якість знімку – у 27 (47,4 %), а також через несвоєчасне їх повторне обстеження – у 8 (14,4 %) осіб. Через неповне обстеження пацієнтів фтизіатром діагностичні помилки були у 9 (7,2 %) хворих I групи.

Так, 28 (22,4 %) пацієнтів цієї групи за 1,5-3 міс. до діагностування у них туберкульозу були на амбулаторному прийомі у різних фахівців, 12 (9,6 %) перебували на стаціонарному лікуванні, 8 (6,7 %) прооперовані з різних причин і жодному з них не проведені ні флюорографія, ні мікробіологічне обстеження харкотиння, а, отже, й не діагностовано туберкульоз. Ця недуга у 66 (52,8 %) хворих I групи, в т.ч. у 30 (45,5 %) бактеріовиділювачів, перебігала без виражених клінічних ознак, тому вони не зверталися за медичною допомогою, оскільки почували себе добре, бо скри-

Досвід й аналіз хворих обох клінічних груп дозволяють викласти такі принципи діагностики туберкульозу легень. Обстежуючи хворого, слід звернути увагу на наявність ознак туберкульозної інтоксикації (частота її – 75,6 %), зокрема загального нездужання (85,2 %), в'ялості (42,4 %), розбитості (38,0 %), пітливості (44,0 %), дратливості (32,0 %), погіршення сну (24,0 %) й працездатності (9,6 %), апетиту (48,0 %), змарніння (22,8 %), субфебрильної температури тіла (50,4 %). Ці ознаки не патогномонічні для туберкульозу, але трапляються часто. Характернішими є легеневі симптоми: кашель (87,2 %), відкашлювання харкотиння (74,0 %), задишка (26,4 %), біль у грудній клітці (10,0 %), спонтанний пневмоторакс (4,8 %), кровохаркання (7,6 %) та легенева кровотеча (2,8 %).

З анамнезу можна встановити контакт із хворим на туберкульоз (12,4 % випадків), часті застудні (74,4 %), хронічні неспецифічні захворювання легень (35,6 %), професійні шкідливості (8,0 %), хронічний алкоголізм (19,6 %), наркоманію (3,6 %), куріння (60,0 %), погані умови побуту (44,0 %) й праці (38,8 %).

Об'єктивно можна виявити такі параспецифічні реакції, як вузлувата еритема (0,4 %), кератокон'юнктивіт (1,2 %), фліктена (0,4 %), відставання в акті дихання ураженої половини грудної клітки (10,8 %). Пальпаторно можливе підсилення голосового тремтіння (17,6 %) та вкорочення перкуторного звуку (20,4 %), збільшення лімфатичних вузлів (26,4 %). Перкуторно права межа серця розширена (1,2 %) при легеневому серці, наявна рідина в плевральній порожнині (1,2 %) при залученні плеври у запальний процес. Аускультативні дані різноманітні: від жорсткого дихання (70,8 %), сухих (24,8 %), вологих (18,8 %), паракавернозних (1,2 %) хрипів до шуму тертя плеври (0,4 %). Акцент 2-го тону над легеневою артерією вказує на розвиток легеневого серця (0,4 %).

Аналіз крові характеризується нейтрофільним лейкоцитозом (60,0 %), зі зрушенням лейкоцитарної формули вліво (30,8 %), лімфопенією (35,6 %), збільшенням ШОЕ (56,0 %), інколи з'являється моноцитоз (15,6 %). Гемограма нормалізується у процесі лікування. При інтоксикації змінюється аналіз сечі (22,0 %). У харкотинні з'являються еластичні волокна (1,2 %) при руйнуванні легень, тетрада Ерліха (фрагменти еластичних волокон, солі кальцію, кристали холестерину, МБТ або їх осколки) – при загостренні петрифікова-

них вогнищ (0,4 %), гриби роду *Candida* (14,8 %) – при нераціональній антимікобактерійній терапії.

Мікробіологічне дослідження харкотиння повинно проводитися всім хворим на туберкульоз й тим, що кашляють більше 2 тижнів [9]. МБТ у харкотинні виявлені у 122 (48,8 %) хворих. Найшвидше виявляються МБТ методом бактеріоскопії три дні підряд з фарбуванням мазка за Ціль-Нільсеном. Але позитивний результат бактеріоскопії можливий лише тоді, коли в 1 мл харкотиння міститься не менше 625-10000 МБТ. Тому паралельно застосовують метод посіву для виявлення МБТ та їх чутливості до антимікобактерійних препаратів. При відсутності харкотиння провокують його виділення або досліджують промивний вміст бронхів люмінесцентним методом і посівом. Одночасно вивчають неспецифічну мікрофлору харкотиння, бронхів, нетуберкульозні мікобактеріози, L-форми та вірулентність МБТ. При діагностичних труднощах проводять біологічні проби.

Імунологічні методи дослідження проведені у 44 (17,6 %) пацієнтів. При туберкульозі легень інформативними є виявлення в сироватці крові протитуберкульозних антитіл і антигенів МБТ, специфічної сенсibilізації до антитіл МБТ, циркулюючого легеневого антигену в крові, зростання ступеня пошкодження нейтрофілів у комплексі антиген-антитіло. Цитотоксична дія на культуру фібробластів вказує на автоімунні порушення. При обмеженому туберкульозі потенційна активність Т- і В-лімфоцитів не змінена, а при розповсюджених процесах – пригнічена. У 84,1 % хворих зростало абсолютне число лімфоцитів, а функціональна активність Т-лімфоцитів зменшувалася. У 79,5 % хворих кількість В-лімфоцитів була в межах норми, а при тяжких кавернозних і дисемінованих процесах – знижувалася. Притаманними є дисімуноглобулінемія зі збільшенням концентрації IgA та IgG при зменшенні рівня IgM, а також зниження або повна затримка міграції лейкоцитів під впливом медіаторів, що виробляються сенсibilізованими Т-лімфоцитами у присутності туберкуліну.

Біохімічні методи дають оцінку активності туберкульозного процесу, виявляють гепатотоксичну та нефротоксичну дію наслідків туберкульозної інтоксикації й ліків. Можливі гіпопротеїнемія (18,8 %), зменшення альбуміно-глобулінового коефіцієнту (15,2 %), а також дисглобулінемія (28,4 %); зниження кількості альбумінів й підвищення кількості α_1 -, α_2 - та γ -глобулінів. Нерідко (65,6 %) зростають показники, що характеризу-

ють гаптоглобін, сіалові кислоти, серомукоїд і С-реактивний білок.

Променева діагностика, зокрема рентгенодіагностика (флюорографія, рідко рентгеноскопія, рентгенографія, томографія, магнітно-резонансна комп'ютерна томографія й рентгенконтрастні дослідження: бронхо-, плевро-, каверно-, фістуло-, медіастино-, лімфо-, ангіопульмонографія), радіонуклідна діагностика, медична термографія, ультразвукова діагностика тощо, мають провідне діагностичне значення ($K_j=0,99$), а також у контролі за лікуванням фтизіатричного хворого.

Вельми інформативні інструментальні методи діагностики: бронхоскопія з бронхо-альвеолярним лаважем і біопсією ($K_j=0,99$), торакоскопія, медіастиноскопія, біопсії трансторакальна, прескаленна й ін. ($K_j=0,95$), передусім з цитологічною та гістологічною діагностикою. Без дослідження функції зовнішнього дихання неможливо встановити функціональний діагноз при туберкульозі легень ($K_j=0,99$).

Застосувавши викладений підхід у хворих I і II груп, ефективність діагностики з 84,4 % на догоспітальному етапі збільшилася майже до 100,0 %, або на 15,6 % ($P<0,001$). Отже, в сучасних умовах епідемії туберкульозу не слід забувати про цю недугу і завжди пам'ятати про потенціальну можливість туберкульозу у кожного пацієнта, хоча б задля своєї безпеки. Насторога кожного лікаря щодо туберкульозу повинна стати основним принципом його повсякденної діяльності.

Висновки

1. Основними причинами неефективної діагностики туберкульозу є обмежені можливості й неповне обстеження хворого, помилки й недостатня кваліфікація лікарів, у тому числі при читанні флюорограм, тяжкий стан хворого й атиповий перебіг недуги, недисциплінованість соціально дезадаптованих хворих та інші.

2. Масова (профілактична) флюорографія, туберкулінодіагностика при правильній її інтерпретації, мікробіологічна діагностика, рідше скринінгове анкетування населення дозволяють своєчасно діагностувати туберкульоз у $91,4\pm 2,3$ % хворих.

3. У повсякденній практиці доцільно застосовувати трьохступеневий підхід до всебічного комплексного обстеження пацієнта, що включає обов'язковий діагностичний мінімум, додаткові й поглиблені методи обстеження і збільшує ефективність діагностики на 15,6 %.

Література

1. Резолюція II з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України (20-23 жовтня 1998 р., Київ) // Укр. пульмонологіч. журн. – 1998. – № 4. – С. 6-8.
2. Яценко Б.П. Фтизиогериатрия. – Киев: Здоров'я, 1991. – 208 с.
3. Crofton S.J., Home N., Miller F. Clinical tuberculosis. – Paris: Talc, 1992. – 210 p.
4. Gonzalez E., Armas L., Alonso A. Tuberculosis in the Republic of Cuba: its possible elimination // Tuberc. Lung Dis. – 1994. – V. 75, N 4. – P. 188-194.
5. Мельник В.М. Неефективне комплексне лікування хворих на туберкульоз легень, його причини й шляхи подолання: Дис. ... докт. мед. наук. – К., 1995. – 463 с.
6. Туберкулез / Под ред. А.Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – 496 с.
7. Феценко Ю.Л., Мельник В.М. Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. – Київ: Логос, 1998. – 284 с.
8. Шерман А.Л. Некоторые вопросы обработки медицинской информации и машинная диагностика врожденных пороков сердца: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1970. – 24 с.
9. Наказ МОЗ України від 29.07.96 р. № 233 «Про затвердження інструкцій щодо надання медико-санітарної допомоги хворим на туберкульоз». – Київ: МОЗУ, 1996. – 110 с.
10. Алексеева Л.П., Горбачева Э.С., Груздев Б.М. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом // Пробл. туберкулеза. – 1996. – № 2. – С. 16-17.
11. Кочетов Б.И. СПИД и заболевания легких // Там же. – 1991. – № 9. – С. 51-54.

PRINCIPLES OF PULMONARY TUBERCULOSIS DIAGNOSIS

V.M. Melnyk

SUMMARY. There were analysed 60 died of tuberculosis first diagnosing post mortem, 125 patients for the first time by diagnosing pulmonary tuberculosis, questionnaire about 85 patients of tuberculosis and AIDS, accounts. The basic causes of noneffective diagnosis of tuberculosis are detected. It is proved, that mass (preventive) fluorography, tuberculinediagnosis, microbiologic diagnosis, less often screen questionnaire of the population, allow in time to troubleshoot a tuberculosis for $(91,4\pm 2,3)$ % patients in time. The three-stage approach to comprehensive complex examination patients is offered, which has increased the diagnostic effectiveness by 15,6 %.

© Григус І.М., Василюк В.М., Василюк В.В., Бойчук А.В., 2001
УДК 616.33/.342-002.44:616.833.191.9-089-06]-085-036.8

І.М. Григус, В.М. Василюк, В.В. Василюк, А.В. Бойчук

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ПОСТВАГОТОМІЧНІ РЕЦИДИВНІ ВИРАЗКИ, АСОЦІЙОВАНІ З *HELICOBACTER PYLORI*

Рівненський базовий медичний коледж,
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Обстежено 50 хворих на постваготомічні рецидивні виразки (ПРВ) шлунка й дванадцятипалої кишки (ДПК). Порівняно ефективність відомого способу фармакотерапії: тетрациклін, фуразолідон, де-нол, ранітидин, а також запропонованого: етоній, тетрациклін, де-нол, ранітидин. Проаналізувавши найближчі й віддалені результати лікування із застосуванням двох схем фармакотерапії, зроблено висновок, що найбільш ефективною є «квадротерапія» – етоній, тетрациклін, де-нол, ранітидин.

Незважаючи на те, що проблема ПРВ вивчається протягом останніх років, лікування цієї патології досі залишається важким завданням [1].

Ідентифікація *Helicobacter pylori* (Hr) як ключового етіологічного чинника захворювання і підтвердження ролі цього збудника у патогенезі ПРВ дозволили застосовувати етіотропну терапію для ефективного лікування таких хворих [2]. Але оскільки до певних лікарських середників настає резистентність Hr, то це спонукає до пошуків нових способів лікування хворих на ПРВ [3].

Матеріали і методи

Обстежено 50 хворих на ПРВ (шлунка – 22, ДПК – 28) у віддалені терміни після операції (6-24 міс.). Чоловіків було 32, жінок – 18. Вік пацієнтів становив від 20 до 60 років. У більшості хворих недуга тривала від 10 до 15 років (56 %). До групи з «безсимптомним перебігом виразкової хвороби» увійшло 8 пацієнтів, які до операції не вважали себе хворими. У 5 (10 %) з них недуга проявилась гострою кровотечею, а у 3 (6 %) – перфорацією виразки. Показаннями до хірургічного втручання були неефективне консервативне лікування (11 осіб), кровотечі (16), перфорація (7), пілоростеноз (6), постбульбарний стеноз (1), пенетрація (3 хворих). Комбіновані ускладнення (кровотеча й пілоростеноз) були діагнос-

товані у 6 пацієнтів. У 20 хворих виконали селективну трункальну ваготомію, у 16 – селективну ваготомію, у 14 – селективну проксимальну ваготомію.

Крім загальноприйнятих методів обстеження проводили фракційне дослідження шлункової секреції тонким зондом. Пепсиноутворювальну функцію шлунка вивчали за В.Н. Туголуковим [4]. Рентгенологічне дослідження шлунка і ДПК проводили за загальноприйнятою методикою. Моторну функцію шлунка вивчали за допомогою електрогастрографії.

Ендоскопічне дослідження здійснювали за допомогою фіброгастродуоденоскопа фірми «Olympus» з прицільною біопсією шлунка та ДПК і наступним морфологічним дослідженням біоптатів. Матеріал для біопсії брали з ділянок значної запальної реакції: 2 біоптати з тіла шлунка і 2 – із ДПК. Гістологічні препарати фарбували гематоксиліном й еозином для морфологічного дослідження і за Гімзою – для виявлення Hr. Підрахунок мікроорганізмів проводили в 10 полях зору, з визначенням середнього показника заселеності на 1 мм² слизової оболонки (СО). Ерадикацію Hr зі СО пілороантрального відділу шлунка оцінювали за результатами уреазного експрес-тесту та мікроскопії біоптатів.

Для клінічної оцінки ефективності запропонованої схеми лікування хворі були поділені на 4 групи. Пацієнти усіх груп були ідентичні за клінічним перебігом і морфо-функціональними змінами шлунка та ДПК. Лікування хворих усіх груп проводили на фоні напівліжкового режиму та дієти.

Перша група хворих на ПРВ шлунка (11 осіб) отримувала етоній (100 мг 3 рази на добу після їди), тетрациклін (500 мг 4 рази на добу), ранітидин (150 мг 2 рази на добу), де-нол (120 мг 3 рази на добу за 30 хв до їди) і додатково зрошення виразки 0,25 % розчином етонію через ендоскоп (об 11 год) і його електрофорез (о 15 год) на епігастральну ділянку з позитивного електрода.

Другу групу пацієнтів (11) з такою ж недугою лікували традиційним способом: тетрациклін і ранітидин, де-нол (у тих же дозах), фуразолідон (100 мг 4 рази на добу).

До третьої і четвертої груп увійшло по 14 хворих на ПРВ ДПК. Третя група отримувала таку ж терапію, як і перша, четверта – таку ж, як і друга.

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики з визначенням критерію Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Провідними у лікуванні хворих на ПРВ є антисекреторні засоби: інгібітори протонної помпи (омепразол, лансапризол та ін.), блокатори H_2 -рецепторів гістаміну (ранітидин, роксатидин, фамотидин, нізатидин), а також антигелікобактерна терапія (препарати вісмуту, антибіотики) [5, 6].

Крім антигелікобактерної терапії основне значення в лікуванні надавали зниженню секреції шлункового соку через медикаментозний вплив на периферичні нервові закінчення СО шлунка, використовуючи блокатори H_2 -рецепторів гістаміну. Продукцію хлористоводневої кислоти в обкладкових клітинах пригнічували шляхом призначення інгібіторів протонної помпи. Патологічним імпульсам у парасимпатичній нервовій системі запобігали за допомогою гангліоблокаторів, а також блокаторів холінергічних і мускаринових рецепторів [7].

Аналіз клінічного матеріалу показав, що у нашому регіоні спостерігається тенденція до збільшення Нр-інфекції та ступеня заселення мікробами СО з віком ($P < 0,05$). У таких хворих перебіг недуги характеризувався значними запальними явищами в гастродуоденальній ділянці СО. Доведено, що усунення Нр-інфекції веде до відновлення фізіологічної регенерації, нормалізації морфологічної структури СО, загоєння дефектів.

Враховуючи високу стимулюючу активність вітчизняного лікарського середника етонію на репаративні процеси «чистих» і «гнійних» ран, посилення еритро- та лейкопоезу, слизоутворення і синтезу ДНК, місцевоанестезуючу дію, протизапальні й антимікробні властивості (в т.ч. і проти Нр) [8], було вирішено його застосовувати у хворих на ПРВ. Це видається доцільним не тільки тому, що етоній веде до ерадикації Нр [8], але й тому, що, згідно з експериментальними дослідженнями, при виразковій хворобі у СО встановлено зменшений вміст РНК і значне зниження інтенсивності репаративних процесів [9]. Ці ж дані були передумовою для його застосування в осіб, які перенесли ваготомію з причини ускладненої виразкової хвороби.

На підставі власних спостережень й аналізу літератури була розроблена композиція, до скла-

ду якої увійшли тетрациклін, де-нол, ранітидин й етоній. Відомо, що етоній посилює вплив тетрацикліну в 60-260 разів, має антигелікобактерну та протигрибкову дію і після курсу лікування не призводить до розвитку кандидозу.

При застосуванні запропонованої композиції у хворих 1-ї групи суб'єктивні (больовий і диспепсичний синдроми) та об'єктивні (болючість і резистентність м'язів передньої черевної стінки при пальпації та перкусії) клінічні прояви недуги зникали вже через $5,0 \pm 0,2$ дня ($P < 0,05$), а в $87,9 \pm 3,0$ % з них епітелізація виразок відбулася через $24,6 \pm 0,2$ дня ($P < 0,05$). Ендоскопічні ознаки гастриту зникли у $81,8 \pm 0,1$ %, а ерадикація СО від Нр встановлена в 90,9 % пацієнтів. При такому ж лікуванні хворих 3-ї групи суб'єктивні та об'єктивні клінічні прояви недуги зникали через $4,2 \pm 0,1$ дня, а у $90,7 \pm 2,1$ % осіб епітелізація виразки настала через $19,3 \pm 0,1$ дня. Ендоскопічні ознаки дуоденіту зникли у $78,5 \pm 0,1$ % пацієнтів, а частота ерадикації Нр зі СО становила 92,8 %.

При застосуванні відомого способу лікування у 2-ї групи хворих суб'єктивні та об'єктивні клінічні прояви зникали через $7,2 \pm 0,3$ дня, епітелізація виразки настала у $73,4 \pm 2,6$ % осіб через $25,8 \pm 0,3$ дня. Ендоскопічні ознаки гастриту зникли у $72,7 \pm 0,1$ %, а ерадикація Нр зі слизової оболонки встановлена у 90,9 % обстежених. У 4-ї групи хворих клінічні прояви зникли через $6,2 \pm 0,3$ дня, епітелізація виразки настала через $22,4 \pm 0,2$ дня у $78,3 \pm 2,8$ % хворих. Ознаки дуоденіту після ендоскопічного контролю зникли у $71,4 \pm 0,1$ % пацієнтів, а частота ерадикації Нр становила 85,7 %.

Курсове лікування з використанням етонію при ПРВ за результатами ерадикації не поступається такій же терапії із застосуванням фуразолідону, однак при ПРВ ДПК запропонована терапія краща, оскільки відсоток ерадикації вищий на 7,1 %.

Після прийняття запропонованої композиції протягом першої доби у всіх хворих покращувався сон і апетит. Дно виразки очищалося, зникало нашарування, зменшувались набряк і гіперемія країв, запальний вал. На 7-10-й день виникали свіжі грануляції, дно виразки ставало пологим, одночасно наставала й крайова епітелізація. Причому у таких пацієнтів були помітні островки епітелізації ще й з дна виразки. Вони досить швидко з'єднувались між собою перетинками і «ніша» загоювалась з утворенням малопомітного рубця.

Висновок

У комплексному лікуванні хворих на ПРВ, асоційовані з *Helicobacter pilori*, як протимікробний засіб і стимулятор регенерації слизових оболонок доцільно застосовувати етоній.

Література

1. Ковальчук Л.Я., Поліщук В.М., Велігоцький О.Л., Береговий О.І. Вибір методів хірургічного лікування гастродуоденальних виразок (патофізіологічне обґрунтування та ендоскопічні критерії). – Тернопіль-Рівне: Вертекс, 1997. – 144 с.
2. Laine L., Peterson W.L. Blending peptic ulcer // Engl. J. Med. – 1994. – V. 331. – P. 717-727.
3. Харченко Н.В., Загоруйко Ж.В. Сучасний підхід до діагностики та лікування хелікобактеріозу // Український медичний часопис. – 1998. – № 5/7. – С. 20-23.
4. Туголуков В.Н. Современные методы функциональной диагностики состояния слизистой оболочки желудка и их клиническое значение. – М.: Медицина, 1965. – 211 с.
5. Фармакотерапія виразкової хвороби з використанням H_2 -блокаторів гістаміну: Метод. рекомендації / Нейко Є.М., Нейко В.Є., Струтинський Г.М., Саралуп І.В. – Івано-Франківськ, 1998. – 14 с.
6. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Справочное руководство по гастроэнтерологии. – М.: Мед. информац. агентство, 1997. – 460 с.

7. Ногаллер А.М., Рябинина Л.Ф. Эффективность амбулаторного лечения больных первичным дуоденитом // Терапевт. архив. – 1991. – № 2. – С. 129-133.

8. Писько Г.Т., Коломиец М.Ю., Мещинин И.Ф., Василюк В.Н. Перекисное окисление липидов и роль некоторых аммониевых соединений в норме этого процесса // Лікарська справа. – 1998. – № 3. – С. 52-54.

9. Василюк В.Н. Обоснование рациональных методов лечения больных язвенной болезнью и хроническим гастродуоденитом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Киев, 1990. – 26 с.

EFFICACY OF COMPLEX THERAPY IN TREATING PATIENTS WITH POSTVAGOTOMIC RELAPSING ULCERS ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PILORI*

Hryhus I.M., Vasyliuk V.M., Vasyliuk V.V., Boichuk A.V.
SUMMARY. 50 patients with postvagotomic relapsing gastric and duodenal ulcers were observed and treated. There were used both complex common medication therapy by tetracyclin, furazolidon, de-nol, ranitidin and the suggested one by aethonii, tetracyclin, de-nol and ranitidin. Having analyzed the nearest and the further therapy findings whilst using both schemes of medication therapy on the basis of the efficacy main criteria we came to the conclusion that quadrotherapy by aethonii, tetracyclin, de-nol and ranitidin was found to be the most effective.

© Андрейчин М.А., Копча В.С., 2001
 УДК 616.981.51

М.А. Андрейчин, В.С. Копча

БІОЛОГІЧНА ЗБРОЯ: ІСТОРІЯ І СУЧАСНІСТЬ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Нещодавно світ зворушила звістка про те, що у місті Делрей-Біч (штат Флорида, що у США) у жовтні 2001 р. було діагностовано сибірку у 8 співробітників видавництва «American Media». Виникла версія, що в компанію надійшов лист, забруднений сибірковими бактеріями. Світові агентства повідомили про те, що є жертви в Нью-Йорку – працівники телекомпанії Ен-бі-сі, поліцейські і поштові службовці. Хворі на сибірку виявлені й у штаті Невада. Всього наприкінці

жовтня 2001 р. у США зареєстровано 15 випадків зараження сибіркою людей.

Красномовна статистика захворюваності: за останні 100 років в Америці було тільки 19 хворих на сибірку, останній – 25 років тому. Міністр охорони здоров'я США Томмі Томпсон заявив, що теперішні випадки сибірки є терористичними актами. Він же стверджує: «Поки мікроби сибірки надходять поштою, зараження мають локальний характер. Якщо ж злочинці наважаться»

ся розпорошувати збудник у повітря, почнеться епідемія».

Не виключено, що біотерористи можуть використовувати і вірус натуральної віспи, проти якого населення не прищеплюється вже більше двадцяти років, а отже, не має імунітету. У випадку поширення вірусу нещеплена молодь і діти помирятимуть, як у середні віки [1].

«Тероризм сильно змінився, – говорить Бред Робертс з Інституту військових досліджень США. – Традиційні терористи бажали політичних поступок. Але тепер, як заявляє багато угруповань, їхня ціль – якомога більше жертв. Тому їх приваблює біологічна зброя». Чи важко її придбати?

У журналі «Саєнтифик америкен» говориться: «Можна без особливого ризику виростити трильйони бактерій; для цього потрібне обладнання, не складніше, ніж для ферментації пива, живильне білкове середовище, культура відповідної бактерії, протигаз і захисний комбінезон. А пустити біопрепарат у дію не так вже й складно. Жертви навіть не знатимуть, що проти них використали біологічну зброю. Мине принаймні один-два дні, перш ніж з'являться симптоми ураження, але тоді вже може бути запізно».

То ж не тільки під час воєнних дій, але й з терористичною метою не виключена можливість застосування біологічної (бактеріологічної) зброї, дія якої ґрунтується на використанні хвороботворних мікробів і їх токсинів. У ширшому розумінні до біологічної зброї відносять також заражених переносників і джерела заразного агента (наприклад, членистоногих і гризунів) й шкідників сільськогосподарських рослин, що можуть завдати народному господарству великого економічного збитку. Іноді біологічною зброєю називають ще й спеціально навчених тварин (наприклад, дельфінів), яких використовують з метою доставки вибухових речовин до цілі. Біологічною зброєю вважається також група ростових речовин (гербіцидів, дефоліантів), спроможних знищувати посіви (передусім кормових або технічних культур). Ця зброя складається з власне біологічних засобів і різноманітних пристроїв для їх перенесення у зону противника. Отже, поняття «біологічна зброя» значно ширше, ніж «бактеріологічна» зброя, і тому повніше відображає склад специфічних засобів ураження.

Біологічні засоби можуть застосовуватись у рідкому або сухому вигляді. Біологічні рецептури, крім збудників хвороб, містять різноманітні наповнювачі (частіше залишки живильного се-

редовища, на якому вирощувались мікроорганізми) і стабілізатори, які призначені для підвищення стійкості живих мікроорганізмів у довкіллі. Стабілізаторами можуть бути амінокислоти, деякі цукри, білкові похідні з довгим ланцюгом, неметаболізуючі вуглеводні та інші речовини.

У ролі технічних засобів доставки (біологічних боеприпасів) можуть використовуватися ракети, бомби, снаряди, міни, споряджені біологічними рецептурами. Крім того, до технічних засобів відносять різноманітні механічні генератори і розпилювачі, які встановлюються на літаках, кораблях, гусеничних або колісних машинах для диспергування біологічного матеріалу. До біологічних боеприпасів відносять також контейнери із зараженими переносниками (блохи, кліщі, комарі та ін.), які доставляються на аеростатах або скидаються з парашутами.

Навмисне застосування таких біологічних засобів для ураження чи знищення людей, а також сільськогосподарських тварин і рослин входить у поняття «біологічна війна» [2].

Ідея штучного розповсюдження інфекційних хвороб у військах противника виникла дуже давно. Успішна спроба здолати противника патогенними вірусами була розпочата американцями в XIX столітті, коли урядові війська США розкидали на території індіанців ковдри, забруднені збудником натуральної віспи. Від хвороби вмирали цілі племена [3].

Нещодавно були опубліковані архівні документи про те, що під час Першої світової війни співробітники німецького посольства в Іспанії, Аргентині, Румунії і США навмисне заражали збудниками сапу й сибірки тамтешніх тварин. Завдяки цьому поставки англійцям і французам мулів, коней і м'яса країнами-союзницями були зірвані [4].

Відомо, що в роки Другої світової війни японська армія застосовувала бактеріологічну зброю проти китайців. Від бубонної чуми тоді померли сотні людей.

У 1925 р. групою країн було прийнято Женевський протокол «Про заборону застосування на війні задушливих, отруйних чи інших подібних газів і бактерійних засобів». Через 47 років (1972 р.) підписано Конвенцію про заборону використання біологічної зброї. Цю угоду ратифікувала більшість країн. Однак і зараз, як засвідчують дані преси, систематичне вивчення можливого використання з воєнною метою біологічних засобів проводиться в ряді країн (віро-

гідно, у Росії, США, Німеччині, Іраку, Канаді, Великій Британії та ін.). Разом з тим, конвенція не забороняє розробку способів захисту від високононтагіозних засобів.

Примітно, що за тиждень до катастрофи у Нью-Йорку, 5 вересня 2001 р., газета «Нью-Йорк Таймс» повідомила про те, що Пентагон декілька років веде секретні роботи з генетичної модернізації штамів *B. anthracis*, які можуть бути використані в якості біологічної зброї. Адміністрація президента Буша підтверджує, що такі дослідження не суперечать згаданій Міжнародній конвенції 1972 р. То ж зараз тільки у США є 250 наукових центрів, де зберігають спори сибірки, ще 1000 – за кордоном.

Малоймовірно, щоб будь-яка країна, яка володіє біологічною зброєю, зігнорувала міжнародну громадську думку і навмисно застосувала цю зброю у військових операціях. Проте реальну небезпеку становлять терористичні групи, які, зневажаючи міжнародні закони, можуть заволодіти біологічною зброєю і використати її з диверсійною метою.

Не виключена можливість аварій на об'єктах, де вона зберігається, і забруднення довкілля

високопатогенними мікроорганізмами чи бактерійними токсинами. Підтвердженням цього є подія 2000 р. у м. Владивостоці (Росія), де попали на смітник ампули з простроченою віспаною вакциною. Десятки дітей, знайшовши ці ампули, були інфіковані вакцинним штамом вірусу віспи.

За даними спеціалістів США, СРСР використовував острів Пекельний в Аральському морі для випробувань біологічної зброї. На ньому було покинуто безліч смертоносних бактерій і вірусів. Тут спори сибірки лежать буквально під ногами. Будь-який терорист може вільно сюди проникнути, щоб отримати патогенні мікроби. Крім цього, за підрахунками ЦРУ, зараз роботу шукає 11 тис. колишніх радянських розробників програми біологічної зброї, які за тверду валюту готові поділитися досвідом і, можливо, навіть продати отримані біологічні середники. То ж пропозиція на цьому ринку існує досі.

Через високі уражаючі можливості біологічної зброї, зіставні з ядерною, значно меншу її вартість і доступнішу технологію виробництва, біологічні агенти сприймаються терористами в якості «атомної бомби бідних» (табл. 1, мал. 1) [1].

Таблиця 1

Порівняльна оцінка уражаючої дії різної зброї, яка може бути доставлена одним бомбардувальником стратегічної авіації (з доповіді генерального секретаря ООН на 24-й сесії Генеральної Асамблеї ООН, червень 1969 р.)

Критерій оцінки	Вид зброї		
	ядерна (1 Мт)	хімічна (15 т агента нервово-паралітичної дії)	біологічна (15 т)
Площа району ураження, км ²	до 300	до 60	до 100 000

Є підстави вважати, що терористичні епідемії можуть зайняти вагомe місце серед епідемій цього століття. Очевидно, вони будуть спрямовані не проти військових об'єктів, як правило, найкраще захищених від подібного нападу, а, швидше, проти цивільного населення. У ролі біологічних агентів терористами будуть обрані найбільш вірулентні мікроорганізми і сильні токсини. Так, за даними ЦРУ, в арсеналі Іраку – «країни-ізгоя», яка готова використати біологічну зброю, – є 10 тис. літрів концентрованого ботулотоксину і ще 6,5 тис. літрів концентрату сибіркових спор [5].

Однак, через неприйняття у світі біологічного тероризму і заборону біологічної зброї, подібні

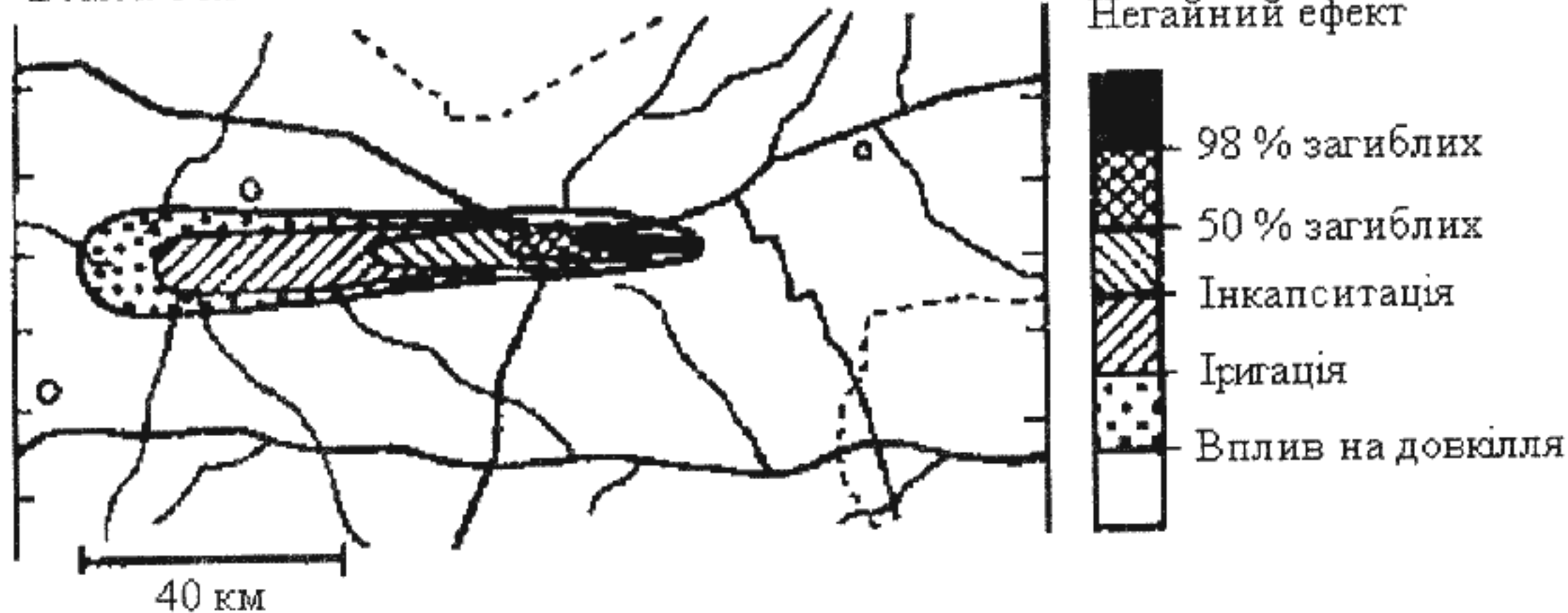
терористичні акти матимуть анонімний характер, як це було 2001 р. у США зі спорами сибірки.

Власне біологічну зброю прийнято розділяти на такі основні види: 1) бактерії, 2) хламідії, 3) рикетсії, 4) віруси, 5) гриби, 6) найпростіші і 7) біологічні отрути (токсини). Найбільше практичне значення можуть мати бактерії, віруси, рикетсії й токсини, хоча не виключена можливість застосування противником грибів і найпростіших.

Зараз кількість біологічних агентів, що можуть застосовуватись у біологічній війні, обчислюється десятками й сотнями. Відомий спеціаліст Теодор Розбері при докладному вивченні цього питання серед можливих засобів бактеріологічного нападу згадує збудників 33 інфекцій-

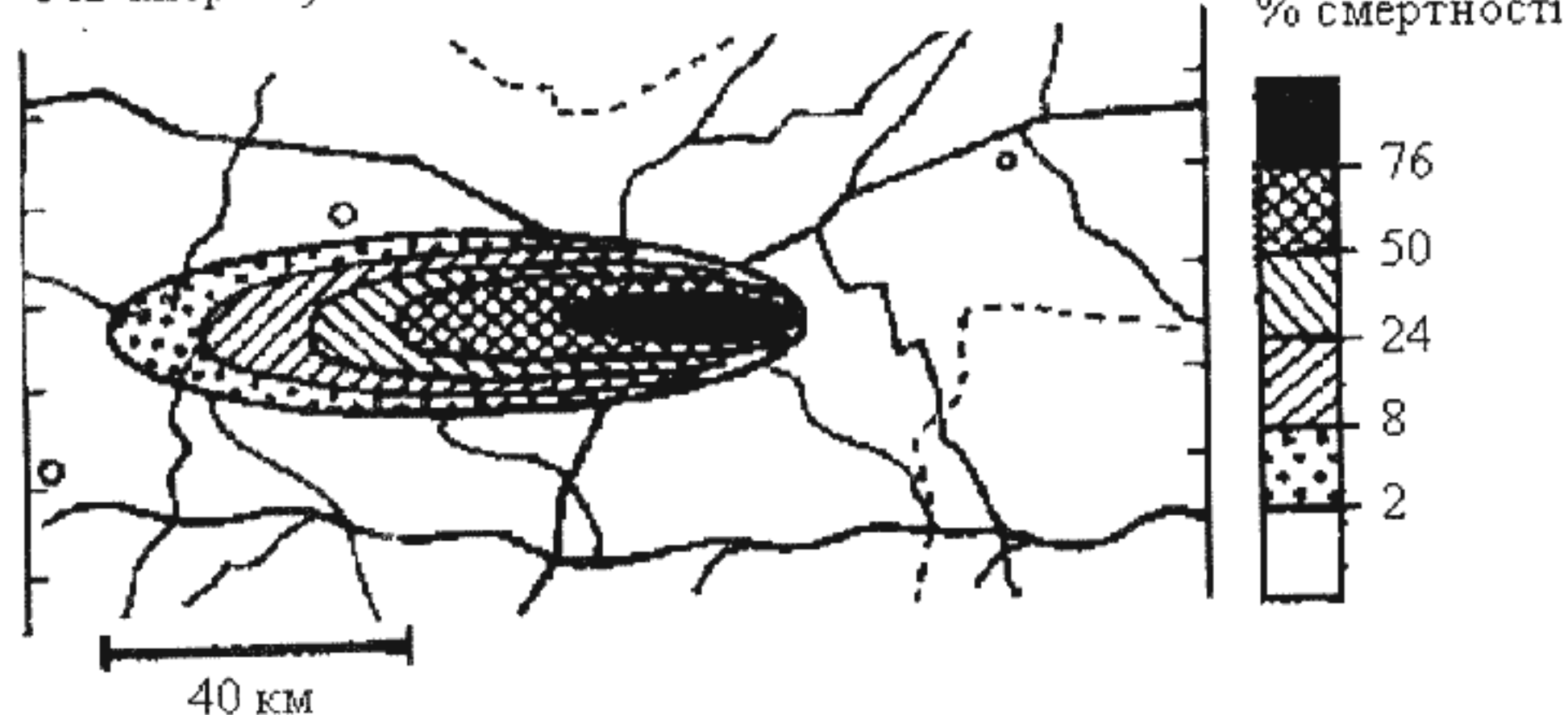
Використання ядерної зброї

Бомба 1 кт



Використання біологічної зброї

1 кг антраксу



Мал. 1. Порівняння ефективності ядерної і біологічної зброї [1].

них хвороб, у тому числі сибірки, ботулізму, бруцельозу, денге, дизентерії, сапу, меліюдозу, чуми, туляремії, жовтої гарячки, пситтакозу, гарячки долини Рифт, проти яких немає достатньо ефективних засобів специфічної профілактики і лікування.

Фоці і Пентлер вважають найбільш вигідним засобом бактеріологічного нападу спорові мікроби (збудники сибірки, правця, газової гангрені). Ці мікроорганізми дуже стійкі у довкіллі, ними однаковою мірою можуть уражатися як люди, так і тварини. При цьому враховується наявність декількох способів зараження – через шкіру, слизові оболонки, дихальні шляхи і травний канал. Завдяки невибагливості й легкості вирощування на простих і дешевих живильних сере-

довищах спорові мікроби можна отримати швидко й у великих кількостях.

Крім спорових мікроорганізмів, дослідники надають велике значення можливості використання токсинів збудників ботулізму й правця.

Заслуговує на увагу підвищений інтерес військовиків до вивчення орнітозу, геморагічних гарячок, вірусних енцефалітів, рикетсіозів (особливо гарячки Ку), сапу й меліюдозу. Збудники цих інфекцій можуть передаватись краплинним і пиловим шляхами [1-4].

Варто враховувати також можливість використання явища мінливості мікробів для одержання високо вірулентних збудників, що може значно утруднювати розпізнавання змінених збудників і профілактичні заходи. Противник може

використати комбіновані рецептури, що містять збудників декількох захворювань, а також біологічну зброю в поєднанні або водночас з бойовими отруйними чи радіоактивними речовинами.

Сучасні досягнення молекулярної біології та генетичної інженерії дозволяють отримати надвірулентні й особливо стійкі штами мікроорганізмів або навіть такі, що уражають лише певні раси людей. Крім того, біологічна зброя дає можливість великого маневру. Так, окремі збудники здатні викликати у противника лише тимчасову втрату працездатності, а тому – сприяти захопленню в полон живої сили. Інші – можуть призводити до одномоментної масової загибелі людей і тварин з наступною самотійною локалізацією осередку інфекції або, навпаки, через значну стійкість у довкіллі створювати тривалу небезпеку зараження.

Для ближнього бою можуть бути використані такі збудники, як віруси жовтої гарячки, пситтакозу. Для наступальних дій очевидно відбиратимуться природно чи штучно імунізовані проти цих захворювань люди. При облозі міст чи фортифікаційних споруд найбільш придатними є швидкодіючі й малостійкі бактерійні середники (токсин ботулізму) чи такі, що тимчасово виводять з ладу (збудники бруцельозу, туляремії). Для нанесення удару по промислових районах у тилу противник може застосувати збудники з високою ретроактивністю, а також ботулотоксин. Для ураження армійських гарнізонів оптимальними є збудники з крапельним механізмом передачі. При обороні не виключена можливість застосування тактики «випаленої землі». У такому випадку противник може використати стійкі збудники (бруцельозу, туляремії) й високо стійкі (сибірки, гарячки Ку). Для ураження сільськогосподарських тварин придатні збудники сапу, ящуру, бруцельозу, сибірки. На рослин можна впливати патогенними для них грибами [5].

Біологічні засоби, які можна застосувати як зброю, повинні відповідати наступним вимогам [6]:

- сприйнятливість людей до збудників хвороб повинна бути високою (наприклад, до чуми – 100 %, до черевного тифу – приблизно 50 %);
 - мати високу вірулентність;
 - мати бойову ефективність, тобто спричиняти хворобу з бажаним результатом;
 - забезпечувати можливість виробництва в лабораторних умовах у великих кількостях при мінімальних затратах;
 - здатність мікробів існувати поза організмом хазяїна (тварини чи людини);
 - можливість створення комбінованих мікробних рецептур з метою тяжкого перебігу захворювання, ускладнення профілактики, утруднення їх лабораторної і клінічної діагностики;
 - можливе застосування рецептури у вигляді аерозолів;
 - необхідно мати ефективні засоби захисту своїх військ від збудників цих хвороб чи їх токсинів.
- У свою чергу, бойові властивості біологічної зброї визначаються наступними факторами:
- здатністю раптово спричиняти масові інфекційні хвороби людей і тварин при зараженні мікродозами (наприклад, 1 г сухого ботулінічного токсину містить 8 млн смертельних доз для людини; для ураження людей аерозолем достатньо декілька вірусів натуральної віспи);
 - здатністю швидко розповсюджуватися серед людей і тварин (приховане інфікування відвідувачів вокзалу, метро, аеропорту, стадіону, концертного залу призведе до раптового започаткування колосального за масштабами епідемічного процесу);
 - складністю і тривалістю індикації у довкіллі та труднощами визначення виду застосованого противником збудника чи токсину;
 - складністю діагностики хвороби, яка виникла внаслідок дії біологічної зброї, особливо при застосуванні противником комбінованих рецептур;
 - наявністю прихованого періоду дії, тобто часу, який проходить від моменту проникнення біологічного чинника в організм людини до появи уражаючого ефекту;
 - здатністю мікробних і токсинових аерозолів проникати разом з повітрям у різні негерметичні укриття, споруди, бойові машини, уражати в них людей і забруднювати предмети;
 - змогою зберігатися і перевозитися у невеликих контейнерах, які не вдається виявити сучасними розвідувальними засобами;
 - тривалістю дії, тобто можливістю ряду хвороботворних мікробів довгий час зберігатися у довкіллі або в заражених комах чи гризунах.

Відтак можливі не тільки первинні (уражені в результаті безпосереднього впливу біологічної зброї), але й вторинні санітарні втрати, що пов'язані з аспірацією вторинного аерозолі, вживанням контамінованих води і продуктів, а також із зараженням осіб від уже захворілих людей чи тварин [2].

Виробництво біологічної зброї не потребує великих матеріальних затрат і складного устаткування, а тому вона надзвичайно «економічно вигідна». Інфікувальна доза бактерій для людини порівняно з отруйними речовинами у сотні разів менша. Наприклад, DL_{50} для хлору становить 100 мг, для ботулотоксину – 0,001 мг, для *B. anthracis* – 0,00001 мг, а для *Y. pestis* – 0,000001 мг [1, 4].

Біологічна зброя має наступні особливості уразливої дії:

- велика територія дії й ефективність;
- виникають значні труднощі встановлення факту застосування противником біологічної зброї, оскільки немає вибуху і світлового випромінювання, мікроби невидимі, прилади, якими оснащена армія, не можуть відразу їх виявити;
- таємне застосування забезпечує великий уразливий ефект;
- різний інкубаційний період бактерійних рецептур, які застосовуються, дозволяє так спланувати напад, щоб уразливий ефект припав на потрібний для нападаючої сторони час;
- можливість створення стійких осередків ураження – при використанні спорових форм (сибірка) або за рахунок високо контагіозних інфекційних хвороб;
- можливість спричинити не лише хворобу, але й психологічний стрес у противника – нагнітити страх, паніку серед військ і населення;
- вибірковість дії, яка полягає в тому, що уражаються тільки живі організми без знищення матеріальних цінностей в епідемічних осередках.

Уражаюча дія біологічної зброї головним чином зумовлюється видом застосованого збудника або токсину, тому що від їх властивостей залежить швидкість дії (тривалість інкубації), тяжкість ураження, контагіозність і стійкість у довкіллі [2].

Для захисту населення і військ від біологічної зброї необхідний комплекс організаційних, протиепідемічних, санітарно-гігієнічних і лікувально-евакуаційних заходів.

Основні принципи протиепідемічного захисту передбачають:

- 1) проведення санітарно-епідеміологічної розвідки і спостереження;
- 2) лікування інфекційних хворих без їхньої евакуації в тил країни;
- 3) створення спеціалізованих (протиепідемічних) закладів медичної служби;
- 4) створення санітарно-епідеміологічних бар'єрів між фронтом і тилом;

5) протиепідемічне забезпечення військових перевезень, цивільного населення і невійськових контингентів;

6) постійний зв'язок з цивільними органами охорони здоров'я;

7) проведення у військах і в районі їх розташування комплексу санітарно-гігієнічних заходів;

8) раціональну специфічну профілактику інфекційних хвороб;

9) санітарно-просвітню роботу.

Усі заходи захисту від біологічної зброї здійснюються у певній послідовності.

1. В очікуванні використання її противником війська і населення навчаються принципам організації режимно-обмежувальних заходів і особливостям лікувально-евакуаційного забезпечення, освоюють способи захисту, методи індикації бактерійних засобів і методи санітарної обробки.

2. У момент застосування біологічної зброї проводиться неспецифічна індикація біологічних засобів, використовуються індивідуальні (протигази, респіратори, ватно-марлеві пов'язки, загальновійськові захисні комплекти) і колективні засоби захисту (герметизовані сховища, обладнані фільтровентиляційними установками).

3. Ліквідація наслідків її застосування. З цією метою здійснюють наступний комплекс заходів.

Проведення біологічної розвідки – здійснюють специфічну індикацію біологічних засобів і визначають межі інфекційного осередку.

Знезараження в осередку. Проводять спеціальну обробку військ, дезінфекцію і дезінсекцію місцевості й оборонних споруд, дезінфекцію води і продовольства.

Екстрена і специфічна профілактика. Відразу після встановлення факту застосування противником біологічної зброї вдаються до екстреної профілактики препаратами широкого спектру дії. Після встановлення виду застосованих противником засобів проводиться специфічна профілактика, для чого використовуються гамма-глобуліни, у ряді випадків вакцини, сироватки, антибактерійні та противірусні препарати для цілеспрямованого превентивного лікування.

Режимно-обмежувальні заходи. Відразу після встановлення факту застосування противником біологічної зброї запроваджується режим обсервації. Після одержання результатів індикації використаних засобів, у випадку виявлення збудників особливо небезпечних інфекцій, обсерва-

ція замінюється на карантин – більш суворий комплекс режимно-обмежувальних заходів.

Лікувально-евакуаційне забезпечення. Для цього будуть потрібні значні матеріальні та фінансові витрати (розгортання інфекційних стаціонарів, залучення людських ресурсів, транспортних засобів, проведення карантинних заходів, індикації, лікування хворих, дезінфекції тощо). Крім того, під час ліквідації інфекційного осередку від вторинних аерозолів і контактів з хворими додатково зараженими стануть: при чумі – 20-30 %; при сипі, меліюдозі – 10-15 %, при сибірці – 3-5 %, при американських енцефаломієлітах – 1-2 % ліквідаторів [6, 7].

Таким чином, якщо будуть виконуватися нормативні вимоги щодо захисту країни, то, незважаючи на значні санітарні втрати в цілому (4 %) у разі такого лиха, держава все ж зможе функціонувати для виконання завдань повсякденного життя. Разом з тим, міста, що зазнають первинного нападу противника, потребуватимуть зовнішньої допомоги, як медичної, так і економічної.

А поки що представники Пентагону заявили про те, що в армії США буде продовжено вакцинацію проти сибірки, розпочату ще в 1998 р. Адже цей небезпечний мікроб узятий на озброєння Китаєм, Іраном, Іраком, Ізраїлем, Лівією, Північною і Південною Кореєю, Сирією, Тайванем і Росією. На сьогодні вакцинацію пройшли понад 380 тис. з 2,4 млн американських військовиків. Планується також поновити вакцинацію військових проти натуральної віспи.

Урядом США вже виділено 1 млрд доларів для оснащення поштових відділень спеціальни-

ми пристроями, які шляхом радіоактивного опромінення дезінфікуватимуть поштові посилки. Як відомо, ідеальна мішень для біологічного удару по будь-якому великому місту – підземка з її сильними потоками повітря, що полегшують розпилення спор сибірки та інших бактерій. Тому у метро американських міст встановлюють спеціальні датчики, покликані якомога раніше зафіксувати початок біологічної атаки.

Література

1. Siegrist D. Chemical and Biological Weapons. – Washington: National Academy Press, 1999. – 232 p.
2. Андрейчин М.А., Копча В.С. Епідеміологія: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 382 с.
3. Huggins J.W., Robertson M., Kefauver D. et al. Potential Antiviral Therapeutics for Smallpox and Other Poxvirus Infections // Presented at the XI Poxvirus and Iridovirus Meeting. – Toledo (Spain), May 4-9. – 1996. – P. 513-522.
4. Andersen G.L., Simchok J.M., Wilson K.H. Identification of a region of genetic variability among *Bacillus anthracis* strains and related species // J. Bacteriology. – 1996. – V. 178. – P. 377-384.
5. Abenhaim L., Dab W., Salmi L.R. Study of civilian victims of terrorist attacks (France, 1982-1987) // J. of Clin. Epidemiology. – 1998. – V. 45, N 2. – P. 103-109.
6. Дубицький А.Ю., Семенов І.О., Чепкий Л.П. Медицина катастроф. – Київ: Курс, 1999. – 284 с.
7. Брес П. Действия служб общественного здравоохранения в чрезвычайных ситуациях, вызванных эпидемиями. – М.: ВОЗ, 1990. – 120 с.

© Павловська М., Гальота В., 2001

УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-085.281.8

М. Павловська, В. Гальота

ПОСТУП У ЛІКУВАННІ ГЕПАТИТУ С ПЕГ-ІНТЕРФЕРОНОМ

Медична академія ім. Л. Ридиґера в Бидґощі (Польща)

Минуло 12 років після відкриття вірусу гепатиту типу С. Від того часу досягнуто величезного поступу у пізнанні вірусу, механізму зараження, клінічних особливостей, діагностиці, взаємодії між вірусом і організмом господаря. Однак і досі особливо актуальною залишається проблема

лікування клінічних наслідків HCV-інфекції, зокрема хронічного гепатиту цієї етіології.

Успішне лікування гепатиту сприяє стиханню патологічного процесу в печінці, запобігає поширенню епідемії HCV, а також розвитку новоутворень цієї етіології. Вважають, щонаймен-

ше 175 млн людей на Землі інфіковані HCV, а понад 20 % хворих на хронічний гепатит мають саме HCV-інфекцію [1, 2].

На ефективність терапії впливає ряд факторів, які об'єднуються в 4 головні групи:

- ті, які залежать від господаря;
- ті, які залежать від вірусу;
- ті, що окреслюють перебіг хвороби;
- терапевтичні середники.

Серед факторів, які залежать від господаря, слід виділити вік, стать, расу, масу тіла. Дуже важливим елементом, який детермінує взаємодію між вірусом і організмом господаря, є стан імунної системи. Відомо, що переважання відповіді за типом T1 забезпечує гострий, самолімітуючий перебіг інфекції, а за типом T2 – затяжний. У цьому контексті слід брати до уваги можливий імунодефіцит, наприклад при поєднаних зараженнях HCV і ВІЛ.

Серед факторів, які ускладнюють лікування, виділимо такі:

- фонові захворювання печінки (кріоглобулінемія, гломерулонефрит, ендокринопатії, запалення слинних залоз, артрити, пізня шкірна порфірія, автоімунні захворювання);
- поєднане зараження HCV і ВІЛ;
- хворі, які не відповіли на лікування інтерфероном (ІФН) чи інтерфероном і рибавірином.

Щодо вірусу, то поганий прогноз забезпечують:

- генотип;
- кількість підвидів;
- висока здатність до мутації;
- схильність до молекулярної мімікрії [3, 4].

Підбір схеми лікування (його тривалість, кумулятивний ефект, комбінація препаратів) без сумніву впливає на ефективність терапії. Дослідження різних препаратів ІФН, при яких враховували швидкість зниження навантаження HCV протягом перших 7 діб лікування, вказують на очевидні переваги пегілованого інтерферону.

До цього часу опубліковано близько 100 контрольованих клінічних досліджень, які оцінюють ефективність ІФН при лікуванні гепатитів. На початку 90-х років стандартом лікування хронічного гепатиту С (ХГС) була монотерапія альфа-ІФН у дозі 3 МО тричі на тиждень протягом 24 тижнів. Ефективність цього лікування становила близько 10 %. У середині 90-х років минулого століття було подовжено тривалість такої монотерапії до 40 тижнів, що дозволило досягти ефективності близько 16 %. Наприкінці 90-х років запроваджено комбіноване лікування ХГС ІФН і

рибавірином. У 1999 р. в Парижі (Франція) це було оголошено європейським стандартом і опубліковано під назвою «Паризький консенсус» [5]. За даними деяких авторів [6, 7], ефективність такої терапії раніше не лікованих пацієнтів досягала 41-43 %. У паралельних клінічних дослідженнях монотерапії ІФН її ефективність досягала навіть 58 % [8] і 71 % [9].

Крім підвищення проценту пацієнтів, які позитивно відповіли на лікування, надалі постала група хворих, які не відповіли чи відреагували загостренням хвороби протягом наступного спостереження.

Висока здатність до мутації HCV, його генотипна мінливість, а також відносно нетривалий період напіввиведення класичного інтерферону і пов'язане з цим сприяння вірусній мутації дали поштовх до пошуку формули з більш тривалою дією. Дослідження, що стосуються антиретровірусних препаратів, показали, що супресія віремії залежить від постійно утримуваного їх терапевтичного рівня протягом усього курсу лікування. Підтвердили це й дослідження динаміки віремії HCV у пацієнтів, котрі щодня отримували ІФН. У таких хворих відзначено стабільний пресорний вплив на HCV [10].

Біохімічні дослідження вказують на те, що подовження періоду напіввиведення препарату можливе при підвищенні його молекулярної маси. Поєднання білків з поліетиленгліколем є відомим способом затримки їх виведення через нирки, а отже й подовження їх експозиції й одночасно біологічного впливу. Причому отримані сполуки є хімічно інертними, водорозчинними й нетоксичними. Їх розмір залежить від кількості приєднаних оксиетиленових груп [11].

Пегінтрон є сполукою альфа-ІФН 2b з простим ланцюгом поліетиленгліколю масою 12000 Д.

Кінцева формула пегінтрону повинна бути оптимальною з огляду на достатній період його напіввиведення при незмінних біологічних властивостях.

Додавання до альфа-ІФН 2b часточки з надлишковою масою подовжує час напіввиведення через затруднення клубочкової фільтрації, але, з іншого боку, зменшує його противірусну активність. Так, початкова формула пегінтрону (сполука поліетиленгліколю з альфа-ІФН 2b у співвідношенні 4:1) була дуже стабільною, однак біологічно неактивною. Виявилося, що оптимальна модифікація альфа-ІФН 2b полягає у зв'язуванні його молекули з одиночним ланцю-

гом поліетиленгліколю масою 12000 Д у співвідношенні 1:1 первинно у місці гістидину в позиції 34. Біологічна активність такої сполуки пегінтрону перевищує активність альфа-ІФН 2b.

Здійснено ряд фармакокінетичних досліджень, у яких порівнювався пегінтрон у різних дозах з класичним альфа-інтроном 2b. На їх підставі зроблено висновок про те, що призначення пегінтрону у дозі 1,5 чи 1,0 мг/кг 1 раз на тиждень забезпечує вищий його рівень у сироватці, ніж інтрону А, який вводився тричі на тиждень у стандартних дозах. Під кінець тижня концентрація пегінтрону також була вищою порівняно з інтроном А. Кліренс пегінтрону довший, ніж інтрону А (відповідно 40 год і 4 год), що гарантує 10-кратне здовження періоду напіввиведення. Абсорбція з місця введення в обох випадках схожа. Пегінтрон досягає максимальної концентрації в крові через 15-44 год від введення, яка затримується більше ніж на 72 год. До того ж препарат не кумулюється. Близько 50 % пегінтрону метаболізується через нирки (інтрону А – 70-80 %). Відтак допустиме його застосування при патології печінки разом з порушенням функції нирок.

Доведено, що існує залежність між схемою призначення пегінтрону і зростанням активності 2'5'-олігоаденілсинтетази, а також рівня неоптерину – маркера активності макрофагів. Подібно до класичного ІФН, він також посилює експресію антигенів тканинної сумісності першого класу на клітинах, які презентують антиген (АРС), і гепатоцитах.

Клінічні дослідження різних схем дозування пегінтрону показали найвищу ефективність у разі його призначення з розрахунку 1,5 мг/кг/тиждень, коли зниження навантаження HCV спостерігалось як безпосередньо після закінчення лікування, так і через 6 міс. після нього.

С. Трепо і співавтори (2000) здійснили рандомізоване подвійне сліпе (стосовно призначення) дослідження 1219 раніше не лікованих хворих на ХГС, які отримували пегінтрон у дозі 0,5, 1,0 і 1,5 мг/кг/тиждень або інтрон А у дозі 3 МО тричі на тиждень впродовж 48 тижнів. 70 % із цих пацієнтів були інфіковані HCV генотипу 1, у 75 % з них перед лікуванням число копій HCV-РНК перевищувало 2 млн в 1 мл сироватки крові. Середній вік пацієнтів у всіх групах становив 43 роки, переважали чоловіки. Вірусологічна відповідь (зникнення HCV-РНК в сироватці) у момент закінчення лікування настала відповідно

у 33, 41, 49 і 24 % хворих. Через 6 міс. після цього ця відповідь утримувалася у 18, 25, 23 і 12 % пацієнтів відповідних груп. Під кінець лікування, як і через 6 міс. після нього, число пацієнтів з невизначеною віремією HCV у сироватці крові було достовірно вищим у всіх групах лікованих пегінтроном порівняно з групою, лікованою інтроном А. Зникнення віремії HCV у сироватці під кінець лікування залежало від схеми призначення пегінтрону і найчастіше наставало у групі хворих, котрі отримували його в дозі 1,5 мг/кг. Тривала відповідь на лікування, оцінювана відсутністю HCV-РНК в сироватці, була вищою у всіх групах, лікованих пегінтроном, порівняно з класичним ІФН. У тих групах пацієнтів, які отримували пегінтрон у дозі 1,5 мг/кг/тиждень і 1,0 мг/кг/тиждень дворазово перевищувала відповідь у групі, лікованій інтроном А. При таких схемах призначення пегінтрону різниці у вірусологічній відповіді безпосередньо після закінчення лікування і через 6 міс. після нього не виявлено. Щоправда вища кількість рецидивів була серед хворих, інфікованих вірусом генотипу 1. У групі, лікованій пегінтроном у дозі 1,5 мг/кг/тиждень, був найвищий відсоток осіб, у яких відзначене зникнення віремії HCV ще під час лікування. У результаті цих досліджень автори дійшли висновку, що оптимальним є призначення пегінтрону 1 раз на тиждень, усі схеми його дозування за ефективністю перевищують лікування інтроном А, що вводився тричі на тиждень, а найкраще відповідали особи з низькою віремією й інфіковані вірусом генотипу 2 або 3 [12].

За безпечністю пегінтрон наближається до інтрону А. Він добре переноситься, частота побічних реакцій була вищою у групі, лікованій пегінтроном у дозі 1,0-1,5 мг/кг/тиждень. Усі вони були незначні й тимчасові. У незначній кількості хворих виникла потреба зменшити дозу препарату.

Подібно до інтрону А, пегінтрон спричиняє підвищення температури тіла, а також зниження деяких гематологічних показників: кількості лейкоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів. Зростання температури тіла було лише у початковому періоді терапії у всіх пацієнтів. Зниження кількості лейкоцитів і тромбоцитів зафіксовано також у всіх групах. Значення цих показників стабілізувалося через 4 тижні лікування, а повернулося до початкових параметрів наприкінці терапії.

На відміну від класичного ІФН, не було виявлено ряду психічних розладів, зокрема посилення депресії, дратливості чи порушень концентрації уваги. У 0,9-1,1 % хворих з'явилися протиінтерферонові антитіла.

Наступним використанням пегінтрону є його комбінація з рибавірином. Під керівництвом М.Р. Manns (2001) здійснено широкомасштабні дослідження ефективності лікування ХГС пегінтроном і рибавірином протягом 48 тижнів. Ними було охоплено 1529 пацієнтів з 62 осередків, хворих на ХГС, які раніше не лікувалися. Серед обстежених було 66 % чоловіків, середній вік становив 44 роки, у 68 % кількість копій HCV-RНК перевищувала 2 млн/мл, у 68 % встановлено генотип 1 HCV.

Залежно від лікування хворих було розділено на 3 групи.

I група отримувала пегінтрон у дозі 1,5 мг/кг/тиждень протягом 4 тижнів, далі – 0,5 мг/кг/тиждень протягом наступних 44 тижнів у комбінації з ребетолом у дозі 1,0-1,2 г/добу.

II група лікувалася пегінтроном 1,5 мг/кг/тиждень протягом 48 тижнів і ребетолом 0,8 г/добу.

III група отримувала інтрон А 3 МО тричі на тиждень протягом 48 тижнів і ребетол у дозі 1,0-1,2 г/добу.

На основі цих досліджень доведено перевагу комбінації пегінтрон+рибавірин над лікуванням інтрон А+рибавірин. Вказується на найвищу ефективність комбінації пегінтрону у дозі 1,5 мг/кг/добу з рибавірином у дозі не меншій, ніж 10,6 мг/кг/добу. При такій схемі лікування тривала вірусологічна відповідь наставала у 61 % пацієнтів порівняно із 48 %, які лікувалися інтроном А і ребетолом у дозі 0,8-1,2 г/добу. Найвища ефективність відзначена серед осіб, інфікованих вірусом генотипу 2 і 3 (88 %), порівняно з інфікованими HCV генотипу 1 (48 %) [13].

Результати гістопатологічних біоптатів печінки також були кращими у лікованих пегінтроном і рибавірином [14].

J.G. McHutchison (2001) здійснив дослідження профілю безпечності і впливу адгєренції на тривалу відповідь на таке лікування. Детально показано вплив адгєренції (приймання понад 80 % обох препаратів протягом передбачуваного часу терапії) на ефективність лікування осіб, інфікованих генотипом 1 вірусу.

Побічні прояви комбінованої терапії пегінтроном і рибавірином наближалися до таких при ліку-

ванні інтроном А і рибавірином. Із зростанням часу приймання пегінтрону зростала частота псевдогрипозних проявів, а також незначних місцевих реакцій у вигляді гіперемії у місці введення без болю й обмеження рухливості кінцівки. Встановлено також зниження кількості нейтрофілів (21 % проти 8 %). Майже половина пацієнтів потребувала зниження дози (49 % проти 34 %) через гематологічні причини, особливо на початку терапії [15].

Таким чином, призначення пегінтрону 1 раз на тиждень відзначається високою терапевтичною ефективністю як у монотерапії, так і при комбінації з рибавірином. Таке лікування безпечне у всіх апробованих дозах, добре переноситься, підвищує якість життя хворих на ХГС.

Цього року у Польщі розпочато лікування пацієнтів, хворих на ХГС, пегінтроном і рибавірином у рамках всезагального клінічного дослідження.

Література

1. Alter M.J. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C // Clin. Liver Dis. – 1997. – V. 55, N 1. – P. 559-568.
2. Sarbah S.A., Younossi Z.M. Hepatitis C: an update on the silent epidemic // J. Clin. Gastroenterol. – 2000. – V. 30. – P. 125-143.
3. Abrignani S. Immune responses throughout hepatitis C virus (HCV) infection: HCV from the immune system point of view // Springer Sem. Immunopathol. – 1997. – V. 19. – P. 47-55.
4. Botarelli P., Brunetto M.R., Minutello M.A. et al. T-lymphocyte response to hepatitis C virus in different clinical courses of infection // Gastroenterology. – 1993. – V. 104. – P. 580-587.
5. EASL International Conference on Hepatitis C: Consensus Statement // J. Hepatol. – 1999. – V. 30. – P. 956-961.
6. McHutchinson J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C // NEJM. – 1998. – V. 339. – P. 1485-1492.
7. Poynard T., Marcellin P., Lee S.S. et al. Randomized trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus // Lancet. – 1998. – V. 352. – P. 1426-1432.
8. Garson J.A., Uhnoo I., Whitby K. et al. Virological, biochemical and histological effects of human

lymphoblastoid interferon in Swedish patients with chronic hepatitis C // J. Viral. Hepat. – 1997. – V. 4. – P. 325-331.

9. Huraib S., Tanimu D., Romeh S.A. et al. Interferon alpha in chronic hepatitis C infection in dialysis patients // Am. J. Kidney Dis. – 1999. – V. 34. – P. 55-60.

10. Neumann A.U., Lam N.P., Dahari H. et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy // Science. – 1998. – V. 282. – P. 103-107.

11. Inada Y., Furukawa M., Sasaki H. et al. Biomedical and biotechnological applications of PEG- and PM-modified proteins // Trends Biotechnol. – 1995. – V. 13. – P. 86-91.

12. Trepo C., Lindsay K., Niederau C. et al. Pegylated interferon alfa-2b (PEG-Intron) monotherapy is superior to

interferon alpha-2b (INTRON A) for the treatment of chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 2000. – V. 32. – P. 29.

13. Manns M.P. Phase III results: Optimizing virologic response rates with weight adjusted peginterferon alpha-2b plus ribavirin therapy (24 week follow up) // Satellite Symposium EASL. – 2001. – Praga.

14. Poynard T. Impact of peginterferon alpha-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C // Ibid. – 2001. – Praga.

15. McHutchison J.G. Safety profile and impact of adherence on sustained virological response rates with Peginterferon alpha-2b plus ribavirin therapy // Ibid. – 2001. – Praga.

© Купрієнко М.В., 2001
УДК 618.146-006.6

М.В. Купрієнко

РОЛЬ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ГЕНЕЗІ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Донецький обласний протипухлинний центр

Практично в усіх країнах світу відбувається постійний ріст стандартизованого показника захворюваності на рак шийки матки [1]. Вивчення факторів ризику розвитку раку шийки матки в США (медичний університет Міссісіпі) у цервікальних мазках молодих жінок до 35 років показало, що суттєвими чинниками в розвитку цервікального раку є: ранні статеві контакти, велика кількість статевих партнерів та інфекційні хвороби [2]. Прогресуюче збільшення частоти захворюваності на рак шийки матки багато авторів пов'язують з різким збільшенням інфікованості молоді вірусом папіломи людини (ВПЛ), що передається статевим шляхом [3, 4]. Проведене протягом 5 років у ряді Скандинавських країн (Фінляндія, Швеція, Норвегія) серологічне обстеження 530 000 жінок дозволило встановити, що поряд з папіломавірусною інфекцією має місце високий кореляційний зв'язок між інфікуванням *Chlamydia trachomatis* і наступним розвитком раку шийки матки. У більшості з обстежених жінок виявлено декілька інфекцій, таких як сифіліс, гонорея, трихомоноз, хламідіоз, генітальний герпес. У зв'язку з цим і було запропо-

новано віднести цервікальний рак до хвороб, які передаються сексуально [5].

У Санкт-Петербурзі (Росія) стандартизований показник захворюваності на рак шийки матки в 1996 р. зріс на 38 % порівняно з аналогічним показником у 1991 р. [6]. У Бразилії захворюваність на рак шийки матки за період з 1980 по 1994 рр. склала 37,5 %, а смертність – 0,6 % [7]. У Фінляндії з 1991 по 1995 рр. число хворих на цервікальний рак збільшилося на 60 %. Збільшення числа захворілих на рак шийки матки в Скандинавських країнах зв'язують з курінням і поширеністю хвороб, які передаються сексуально [8]. Біля 30 % всіх летальних випадків від злоякісних новоутворень у гінекологічній практиці припадає на рак шийки матки і цей показник залишається незмінним протягом більше як 40 років [9]. В Японії за період з 1992 по 1996 рр. порівняно з періодом 1987-1991 рр. число хворих на рак шийки матки збільшилося більше ніж удвічі ($P=0,001$) [10].

З метою визначення факторів ризику ініціації злоякісних пошкоджень слизової оболонки шийки матки були проаналізовані такі параметри:

вік, професія, релігійна належність, число вагітностей, хронічні процеси в шийці матки, соціально-економічні умови, спадковість, контрацепція, куріння, статеве життя та наявність вірусів папіломи в пошкодженій і здоровій шийці.

Показано, що центральне місце в патогенезі хвороби займає метаплазія у вагінальній порції шийки матки, пов'язана з певними типами вірусів папіломи людини. Раннє статеве життя, часта зміна статевих партнерів, порушення статевої гігієни, використання контрацептивних засобів сприяють вірусному інфікуванню шийки матки.

Завдяки застосуванню сучасних методів дослідження (метод гібридизації *in situ*, ПЛР) доведено, що інфікування ВПЛ прискорює прогресування дисплазії епітелію шийки матки в рак [11], а ступінь агресивності раку шийки матки багато в чому залежить від онкогенного потенціалу різноманітних типів ВПЛ. При вивченні 14 різноманітних типів ВПЛ (ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 і 68) виявлено, що найбільш небезпечним у плані ймовірного розвитку всіх форм цервікальної неоплазії є інфікування поєднанням типів ВПЛ 16 і 31 ($P < 0,02$) [12]. Показано, що прогноз раку шийки матки, асоційованого з ВПЛ 18 типу, у 2,4 разу гірший, ніж у хворих, в яких виявлений такий зв'язок з ВПЛ 16-го типу, і в 4,4 разу – при асоціації з іншими типами цього вірусу [13, 14].

На Філіпінах найчастішою причиною розвитку раку цервікального відділу шийки матки на сьогодні є 16-й і 18-й типи ВПЛ. Показано, що 16-й і 18-й генотипи ВПЛ, пригнічуючи місцевий імунітет, сприяють розвитку проліферативних процесів і виникненню плоских кондилом. Середній вік хворих на кондиломатоз шийки матки становив 28 років, що на 6 років менше, ніж при *Cancer in situ*. Віковий пік виявлення плоских кондилом припадає на 19 років, тобто на перші роки після початку статевого життя, коли незрілий епітелій зони трансформації найбільш чутливий до вірусної інфекції [15].

Виходячи з того факту, що цервікальний рак надзвичайно рідкісний у більшості ссавців, які мають естральний цикл, а в людській популяції, навпаки, цервікальний рак достатньо частий, особливо в жінок, у яких відсутній естральний цикл і в яких статеве поведінка незалежна від менструальної стадії, було висловлено припущення про те, що естральний цикл є періодом, який захищає жінок від хвороб, що передаються сексуально [16]. Для перевірки цієї гіпотези ви-

вчено стан локального механізму захисту і росту/диференціювання нормального цервікального епітелію протягом менструального циклу і вагітності. Було вивчено також вплив ВПЛ-інфекції на ріст і диференціювання цервікального епітелію. Показано, що концентрації IgA та IgG у цервікальному слизові у фолікулярній фазі були суттєво вищими, ніж протягом лютеїнової фази і при вагітності. Аналіз вмісту клітинного антигену Ki-67 у нормальній шийці показав, що парабазальні клітини вступають у клітинний цикл частіше в лютеїнову фазу циклу, ніж у фолікулярну. Базальні та резервні клітини звичайно відпочивають, але декілька клітин вступають у клітинний цикл протягом лютеїнової фази і протягом вагітності. Клітини, що оновлюються, більш сприйнятливі до вірусної інфекції, тому базальні і/або резервні клітини протягом лютеїнової фази й вагітності можуть бути мішенню для ВПЛ-інфекції. В якості чинників, що регулюють ріст і диференціювання цервікального багатошарового плоского епітелію, була вивчена імуногістохімічна експресія рецептора естрогену (ER), рецептора прогестерону (PR), рецептора епідермального фактора росту (EGFR) і ДНК ВПЛ. Показано, що в слизовій оболонці нормальної шийки матки базальні клітини були звичайно ER-позитивні і PR-негативні. Парабазальні клітини були ER-позитивні і PR-негативні у фолікулярній стадії, у той час як ці клітини були ER-негативні і PR-позитивні протягом лютеїнової фази циклу і при вагітності. Розглядаючи результати експресії Ki-67, ER-негативний і PR-позитивний стан, можна було припустити, що, можливо, вони пов'язані зі швидким збільшенням цервікального багатошарового плоского епітелію. У цервікальних кондиломах базальні клітини, інфіковані ВПЛ 6-го й 11-го типу, були ER-позитивні, але при інфікуванні клітин ВПЛ 16-го і 18-го типів, – ER-негативні. Пухлинні клітини інвазивного плоскоклітинного раку, що містять ДНК ВПЛ 16/18, були також ER-негативні, у той час як ті, що містять ДНК ВПЛ 31-го, 33-го, 35-го типів, були слабо ER-позитивні. Таким чином, отримані результати показали наявність прямого кореляційного зв'язку між гормональним статусом пацієнток та інфікуванням певним типом папіломавірусної інфекції [17]. Надалі був проведений імуногістохімічний аналіз рецепторів естрогену (PE), рецепторів прогестерону (PP), Ki-67 антигену і ДНК ВПЛ у нормальному і пухлинному епітелії шийки матки. У нормальному слизовій оболонці шийки матки базальні клітини були

зазвичай РЕ-позитивні, РП- і Ki-67-негативні протягом всього менструального циклу. Парабазальні клітини були РЕ-позитивні і РП-негативні у фолікулярній фазі, але РЕ-негативні і РЕ- і Ki-67-позитивні в лютеїновій фазі. Найбільш виражене збільшення Ki-67 в нормальних парабазальних клітинах відзначається в лютеїновій фазі. На відміну від нормальних епітеліоцитів у кондиломах відзначена позитивна реакція на РП, а також у 19 з 26 випадків в епітеліальних клітинах при інвазивній цервікальній неоплазії та у 13 з 22 випадків при інвазивному плоскоклітинному раку незалежно від менструального циклу. Крім того, атипові пухлинні клітини містили HPV DNA 16-го і 18-го типу, були РЕ-негативні, частина пухлинних клітин, що містять HPV DNA 31-го, 33-го, 35-го типів, були слабо РЕ-позитивні. Ці результати підтверджують, що значне зменшення РЕ і виражене збільшення РП пов'язано зі швидким відновленням цервікального епітелію [16].

Водночас, дослідження, проведені в країнах Східної Африки у пацієнток, інфікованих ВПЛ 16-го й 18-го типів, і пацієнток з цервікальним раком, не виявили помітної асоціації між поширеністю ВПЛ-інфекції, частотою цервікальних цитологічних аномалій і цервікальним раком [18]. Проте деякі автори вважають, що однократне дослідження має обмежене значення для оцінки ВПЛ-статусу індивідуума, оскільки для більшості ВПЛ-інфікованих пацієнток наявність вірусу є транзиторною, оскільки при повторній перевірці через чотири менструальні цикли в 25 з 27 обстежуваних жінок (93 %) попередньо виявлений цитоморфологічно людський папіломавірус не був знайдений [19]. Тому такі дослідження необхідно проводити багаторазово та в різноманітні дні менструального циклу. Також необхідно кількаразове проведення лабораторного обстеження обох партнерів, оскільки спочатку клінічні й субклінічні прояви інфікування були виявлені лише в 26 % пацієнток і в 3 % їх сексуальних партнерів [8].

Протягом 5 років було проведено дослідження мазків з шийки матки в 21 жінки (середній вік 23,6 року) кожні п'ять тижнів протягом 1 року на наявність ВПЛ (тип 16) за допомогою ПЛР. Автори показали прямий зв'язок між інфікуванням ВПЛ і розвитком цервікальної неоплазії. При повторному типуванні ВПЛ у 14 жінок ПЛР була позитивною принаймні одноразово і 7 жінок були весь час негативні щодо ВПЛ 16. Виявлення ВПЛ було істотно вищим в лютеїнову фазу циклу.

Середнє виявлення вірусу склало 66,7 % [20]. Коефіцієнт ризику розвитку раку шийки матки становив 8,5 [21].

З метою встановлення асоціації між інфікуванням ВПЛ і розвитком цервікального раку в 1994 р. здійснене дослідження в Колумбії та Іспанії. В обох країнах встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між інфікуванням ВПЛ і розвитком інвазивного раку в жінок з III стадією хвороби. Дослідження проводилося за допомогою двох методів – гібридизації *in situ* і ПЛР, які дозволяють виявити ДНК ВПЛ в ізольованих клітинах шийки матки. Найбільш сильний кореляційний зв'язок був визначений для типів 16, 18, 31, 33 і 35, а також для типів ВПЛ, ще не характеризованих. Такі гормональні фактори як оральні контрацептиви є додатковим ризиком, що прискорює прогресування хвороби від хронічної ВПЛ-інфекції до раку. Остаточні результати показали, що головною причиною виникнення цервікального раку в двох країнах є ВПЛ. У Колумбії захворюваність на рак шийки матки та інфікованість ВПЛ у 8 разів вищі, ніж в Іспанії [22]. Високий рівень інфікованості ВПЛ відзначений у мексиканських повій, навіть зі стажем цього роду діяльності менше 1 року. Використання презервативів показало високий захисний ефект проти ВПЛ-інфекції [17].

При проведенні кореляційного аналізу між розвитком цервікальної неоплазії та інфікуванням ВПЛ встановлено, що можливість розвитку преканкротних змін і раку зростає в жінок з поєднаною інфекцією статевих шляхів [23].

З 1996 по 2000 рр. обстежено 78 сексуально активних молодих жінок віком 15-20 років, які перебували на обліку кольпоскопічного гінекологічного відділення центрального шпиталю Афінського університету (Греція) [24]. Кольпоскопічне дослідження виявило наявність цервікальної патології, зумовленої ВПЛ-інфекцією у 22 випадках (28,2 %), і цервікоепітеліальної неоплазії різноманітного ступеня тяжкості у 21 спостереженні (26,9 %), також пов'язаної з ВПЛ-інфекцією.

Теломеразна активація при ВПЛ-інфікуванні відіграє ключову роль у злоякісній прогресії плоскоклітинних дисплазій [25]. Експресія теломеразної РНК і вірусних онкогенів суттєво зростає з тяжкістю диспластичних пошкоджень ($P < 0,001$). Тому виявлення в диспластичних тканинах, інфікованих ВПЛ, високої теломеразної

активності можна характеризувати як субпопуляцію пошкоджень, які є небезпечними щодо злоякісної прогресії. Експериментальні дані свідчать про те, що дія теломерази, принаймні часткова, ініційована вірусними онкогенами високого ризику, такими як ВПЛ 16/18. Високий рівень теломеразної активності спостерігається як у диспластичному епітелії (86 %), так і у високо- (76 %) та низькодиференційованих (43 %) плоскоклітинних раках шийки матки.

Останнім часом гени схильності до розвитку пухлин різноманітної локалізації перебувають у полі зору не тільки молекулярних біологів, але й онкологів. Генетичні фактори, поряд з чинниками екзогенної та ендогенної природи, належать до числа найважливіших причин розвитку злоякісних пухлин. Щодо пухлин жіночих статевих органів, існує додатковий важливий елемент – це алельна варіабельність генів стероїдогенезу та метаболізм стероїдів. Поліморфізм генів стероїдогенезу є основою посиленої продукції естрогенів [26]. При вивченні генетичної схильності мексиканських жінок до цервікального раку відзначено, що найбільша частота його виявлення була в групі пацієнток, які мають клас антигену HLA-A2 і HLA-DR5. У пацієнток, які мають антигени класу HLA-DR6, HLA-DR2 і HLA-DR1, частота раку шийки матки виявилася найнижчою. Показано також можливість впливу генотипу (кодон 72 p53, Pro і Arg) на розвиток цервікального раку в жінок, які страждають на папіломавірусну інфекцію. Виявили, що в цих пацієнток ризик розвитку цервікального раку перебуває у певній залежності від поліморфізму в кодоні 72 і гену p53, який перебуває під впливом білка E6, необхідного для реплікації ВПЛ. У пацієнток, гомозиготних за алеллю Arg, ризик розвитку цервікального раку в 7 разів вищий, ніж у пацієнток, гомозиготних за Pro [27].

Застосування оральних контрацептивів у 24 рази підвищує можливість розвитку раку шийки матки в жінок з кондиломатозом статевих органів, обумовленим ВПЛ-інфікуванням [16]. При вивченні преінвазивних змін і проявів раннього інвазивного раку в шийці матки виявлено, що: 1) існує висока позитивна кореляція між використанням оральних контрацептивів і початковими злоякісними пошкодженнями шийки матки; 2) у жінок, які використовували оральні контрацептиви, тяжкі форми дисплазії III і IV ступеня виявляються на 5-10 років раніше, ніж у жінок, які їх не застосовували; 3) у пацієнток серед-

ньої вікової групи (35-44 роки), які тривало приймають оральні контрацептиви, дисплазії III і IV ступеня виявляються на 5 років раніше, ніж у жінок, які їх не приймали; 4) у жінок, котрі використовують оральні контрацептиви, границя появи клінічних і морфологічних ознак дисплазій III і IV ступеня зсунута на 5 років до більш молодого віку [28].

У двох молодіжних клініках Швеції з планування сім'ї з метою вивчення зв'язку куріння з цервікальною папіломавірусною інфекцією людини було проведено порівняльне вивчення двох груп: у пацієнток з цервікальною папіломавірусною інфекцією людини, з яких 50 % були курцями, і в групі жінок, в яких не виявлено ПВЛ, і в якій курили 33,9 % осіб [29]. Вивчено такі фактори ризику: куріння, число статевих партнерів протягом 6 міс., вживання етилового спирту, неправильне застосування медикаментів при лікуванні інфекцій, що передаються статевим шляхом. При попередньому грубому вивченні був виявлений кореляційний зв'язок між вживанням алкоголю, наркотиків і наявністю ПВЛ. Проте, при мультифакторному аналізі цей зв'язок не прослідковувався. Дослідники дійшли висновку, що куріння, алкоголь і неправильне застосування лікарських препаратів – це маркерні, але не причинні фактори ризику для розвитку цервікальної папіломавірусної інфекції.

Таким чином, папіломавірусна інфекція людини належить до найбільш ймовірних факторів ризику розвитку раку шийки матки в жінок репродуктивного віку.

Література

1. Markowska J, Markowska A. Total or subtotal hysterectomy? // *Ginek. Pol.* – 2000. – V. 71, № 1. – P. 34-38.
2. Hurley S.L., Cason Z., Lemos L.B., Benghuzzi H.A. Abnormal cervical lesions in young adults // *Biomed. Sci. Instrum.* – 1997. – V. 33. – P. 292-297.
3. Иванова И.М., Ганина К.П., Исакова Л.М. Кольпоскопические признаки патологических процессов шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека // *Архив патологии.* – 1998. – № 2. – С. 38-41.
4. Montes M.B., Ferreira A.C., Fenolio J.C. et al. Effects of oral contraceptives in vaginal cytology // *Pathologica.* – 2000. – V. 92, N 3. – P. 185-188.
5. Koskela P., Anttila T., Bjorge T. et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer // *Int. J. Cancer.* – 2000. – V. 85, N 1. – P. 35-39.

6. Бахидзе Е.В., Косников А.Г., Максимов С.Я. Патогенетическая неоднородность рака шейки матки // *Вопр. онкологии.* – 1996. – Т. 42, № 5. – С. 45-51.
7. Abrao F.S., Breitbarg R.C., Oliveira A.T., Vasconcelos F.A. Complications of surgical treatment of cervical carcinoma // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 1997. – V. 30, N 1. – P. 29-33.
8. Diakomanolis E., Elsheikh A., Voulgaris Z. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in the young female. Diagnosis and management // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2001. – V. 22, N 3. – P. 236-237.
9. Genolet P.M., Hanggi W., Dreher E. Evaluation of tumor extension in invasive cancer of the uterine cervix. Diagnostic evaluation of cervix cancer // *Gynekol. Geburtshilfliche Rundsch.* – 1993. – V. 33, N 3. – P. 180-184.
10. Ito T., Ishizuka T., Suzuki K. et al. Cervical cancer in young Japanese women // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2000. – V. 264, N 2. – P. 68-70.
11. Aoyama C., Peters J., Senadheera S. et al. Uterine cervical dysplasia and cancer: identification of c-myc status by quantitative polymerase chain reaction // *Diagn. Mol. Pathol.* – 1998. – V. 7, N 6. – P. 324-330.
12. Nindl I., Lotz B., Kuhne-Heid R. et al. Distribution of 14 high risk HPV types in cervical intraepithelial neoplasia detected by a non-radioactive general primer PCR mediated enzyme immunoassay // *J. Clin. Pathol.* – 1999. – V. 52, N 1. – P. 17-22.
13. Lombard I., Vincent Salomon A., Validire P. et al. Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – V. 16, N 8. – P. 2613-2619.
14. Stoian M., Repanovici R., Cornitescu F. Clinical and epidemiological correlations between the infection with HPV 16 and HPV 18 and female cervical lesions // *Rom. J. Virol.* – 1995. – V. 46, N 3-4. – P. 161-170.
15. Ngelangel C., Mucoz N., Bosch F.X. et al. Causes of cervical cancer in the Philippines: a case-control study // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1998. – V. 90, N 1. – P. 43-49.
16. Konishi I., Fujii S., Nonogaki H. et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 antigen, and human papillomavirus DNA in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix // *Cancer.* – 1991. – V. 68, N 6. – P. 1340-1350.
17. Juarez-Figueroa L.A., Wheeler C.M., Uribe-Salas F.J. et al. Human papillomavirus: a highly prevalent sexually transmitted disease agent among female sex workers from Mexico City // *Sex. Transm. Dis.* – 2001. – V. 28, N 3. – P. 125-130.
18. ter Meulen J., Eberhardt H.C., Luande J. et al. Human papillomavirus (HPV) infection, HIV infection and cervical cancer in Tanzania, east Africa // *Int. J. Cancer.* – 1992. – V. 51, N 4. – P. 515-521.
19. Hinchliffe S.A., van Velzen D., Korporeal H. et al. Transience of cervical HPV infection in sexually active, young women with normal cervicovaginal cytology // *Br. J. Cancer.* – 1995. – V. 72, N 4. – P. 943-945.
20. Schneider A., Kirchhoff T., Meinhardt G., Gissmann L. Repeated evaluation of human papillomavirus 16 status in cervical swabs of young women with a history of normal Papanicolaou smears // *Obstet. Gynecol.* – 1992. – V. 79, N 5, Pt 1. – P. 683-688.
21. Woodman C.B., Collins S., Winter H. et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // *Lancet.* – 2001. – V. 357, N 9271. – P. 1831-1836.
22. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Shah K.V. The role of HPV in the etiology of cervical cancer // *Mutat. Res.* – 1994. – V. 305, N 2. – P. 293-301.
23. Frega A., Stentella P., Villani C. et al. Correlation between cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus male infections: a longitudinal study // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 1999. – V. 20, N 3. – P. 228-230.
24. Dillner J. Trends over time in the incidence of cervical neoplasia in comparison to trends over time in human papillomavirus infection // *J. Clin. Virol.* – 2000. – V. 19, N 1-2. – P. 7-23.
25. Riethdorf S., Riethdorf L., Schulz G. et al. Relationship between telomerase activation and HPV 16/18 oncogene expression in squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinomas of the uterine cervix // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2001. – V. 20, N 2. – P. 177-185.
26. Берштейн Л.М., Имянитов Е.Н. Полиморфизм генов ферментов стероидогенеза и риск развития злокачественных опухолей // *Вопросы онкологии.* – 1999. – Т. 45, № 3. – С. 213-218.
27. Yamashita T., Yaginuma Y., Saitoh Y. et al. Codon 72 polymorphism of p53 as a risk factor for patients with human papillomavirus-associated squamous intraepithelial lesions and invasive cancer of the uterine cervix // *Carcinogenesis.* – 1999. – V. 20, N 9. – P. 1733-1736.
28. Ljuca D., Fatusic Z., Mujagic H. et al. Precarcinoma and early carcinomatous lesions in the uterine cervix and the use of oral contraceptives // *Med. Arch.* – 2000. – V. 54, N 2. – P. 71-73.
29. Sikstrom B., Hellberg D., Nilsson S., Mardh P.A. Smoking, alcohol, sexual behaviour and drug use in women with cervical human papillomavirus infection // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 1995. – V. 256, N 3. – P. 131-137.

© Барштейн Ю.А., Барштейн В.Ю., 2001
УДК 61(091):734.23

Ю.А. Барштейн, В.Ю. Барштейн

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ В ПАМ'ЯТНИХ МЕДАЛЯХ*

Продовжуючи розповідь про настільні пам'ятні медалі (НПМ), підкреслимо, що деякі з медалей, про які піде мова, присвячені безпосередньо видатним вченим, їх ювілеям, так звані «Personalia», інші – присвячені історичним подіям, але на одній із сторін зображені портрети тих особистостей, з якими ці події пов'язані.

Дотримуючись хронологічного принципу у викладенні матеріалу (рік народження або дата події), перш за все мова піде про медаль, присвячену могутній постаті Івана Михайловича Сеченова – всесвітньо відомого фізіолога, мислителя-матеріаліста, основоположника російської фізіологічної школи.

І.М. Сеченов народився 1829 р. у дворянській родині. Згідно з побажанням родини він повинен був присвятити себе військовій службі, а тому поступив у Головне інженерне училище в Петербурзі, яке закінчив 1848 р. Після деякого часу служби в саперних військах, Сеченов вийшов у відставку й у віці 21 року поступив на медичний факультет Московського університету. Вже його докторська дисертація, яка спростовувала теорію великого Вірхова, поклала початок розквіту російської школи фізіології. У 1869 р. Сеченова було обрано членом-кореспондентом, а в 1904 р. – почесним членом Петербурзької АН. Іван Михайлович займав посади професора Медико-хірургічної академії в Петербурзі (1866-1870), Новоросійського університету в Одесі (1870-1876), Петербурзького (1876-1888) і Московського (1891-1901) університетів. До речі, роботу «Кому і як розробляти психологію» він написав під час своєї шестирічної роботи в Україні, в Одесі. У своїй класичній праці «Рефлекси головного мозку» (1863) Сеченов обґрунтував рефлекторну природу свідомої та несвідомої діяльності, показав, що в основі психічних явищ лежать фізіологічні процеси, які можуть бути досліджені об'єктивними методами. Він відкрив явища центрального гальмування, сумації в нервовій системі тощо. Труди Сеченова мали великий вплив на розвиток природознавства та матеріалістичної філософської думки в Росії. Помер вчений у 1905 р.

Медаль з терракоти діаметром 210 мм (мал. 1) створив відомий талановитий скульптор і художник із Закарпаття Михайло Белень. У центрі медального поля – напівпогрудний профільний, звернений на 3/4 ліворуч, барельєфний чудовий портрет Івана Михайловича Сече-



Мал. 1.

нова. Медальєру вдалося в ньому відтворити багатий внутрішній світ великого вченого, пильний погляд очей якого випромінює глибоку людяність, спокій і гідність, шляхетність, готовність до наукового пошуку. Кружно розміщений дворядковий напис російською мовою, виконаний рівним, простим і, в той же час, витонченим шрифтом, літерами й цифрами різного розміру, чим досягається нестандартність шрифтового рішення. Ліворуч: «Иван Михайлович Сеченов 1829-1905 профессор» (містить роки народження і смерті). Праворуч: «Петербург Медико-хирургическая академия 1826 – отец русской физиологии».

Три наступні медалі не присвячені І.М. Сеченову особисто, але містять його портретне зображення.

Одна з них присвячена XV Міжнародному конгресу фізіологів, що відбувся 1935 р. в Ленінграді, на якому головував І.П. Павлов (мал. 2). Медаль створив найстаріший медальєр Ленінградського монетного двору (ЛМД) А.Ф. Васютинський (1858-1935), який народився в Україні, у Кам'янець-Подільському та одержав освіту спочатку в Київській рисувальній школі, а згодом – у Петербурзькій Академії мистецтв, певний час він викладав малювання в рідному місті.



Мал. 2.

На аверсі медалі майже все медальне поле займає погрудний, профільний, звернений праворуч, рельєфний портрет Сеченова. Праворуч – дворядковий напис: «И.М. Сеченов».

* – Продовження, початок – той же журнал: № 4 за 2000 р. і №№ 1-3 за 2001 р.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

У центрі медального поля реверсу – трирядковий напис, виконаний в дещо стилізованій манері: «XV СССР 1935». У дату вкомпоновано зображення серпа і молота. Круглий напис російською мовою: «Международный физиологический конгресс».

Другу НПМ з бронзи діаметром 60 мм створили медальєри С.М. Волков та А.Г. Кнорре, а викарбував Московський монетний двір (ММД). Ця медаль присвячена 200-річчю 1-го Московського медичного інституту, який носить ім'я І.М. Сеченова (мал. 3).



Мал. 3.

Більшу частину медального поля аверсу займає композиція: в досить високому рельєфі наведене зображення корпусів інституту з пам'ятником М.І. Пирогову на першому плані. Під обрізом композиції однорядковий напис – дати створення інституту та його двохсотріччя: «1765–1965». Круглою надпис, зверху: «1 Московский медицинский», знизу: «институт им. И.М. Сеченова».

У центрі чистого, вільного медального поля реверсу медалі розміщене високорельєфне, головне, профільне, звернене на 3/4 ліворуч, вельми виразне портретне зображення Івана Михайловича Сеченова з факсимільним підписом під ним. Круглою знизу напис: «Двести лет 1 ММИ», виконане простим, рівним, рельєфним шрифтом.

Третю бронзову НПМ також присвячено 1-му Московському медичному інституту ім. І.М. Сеченова (мал. 4).

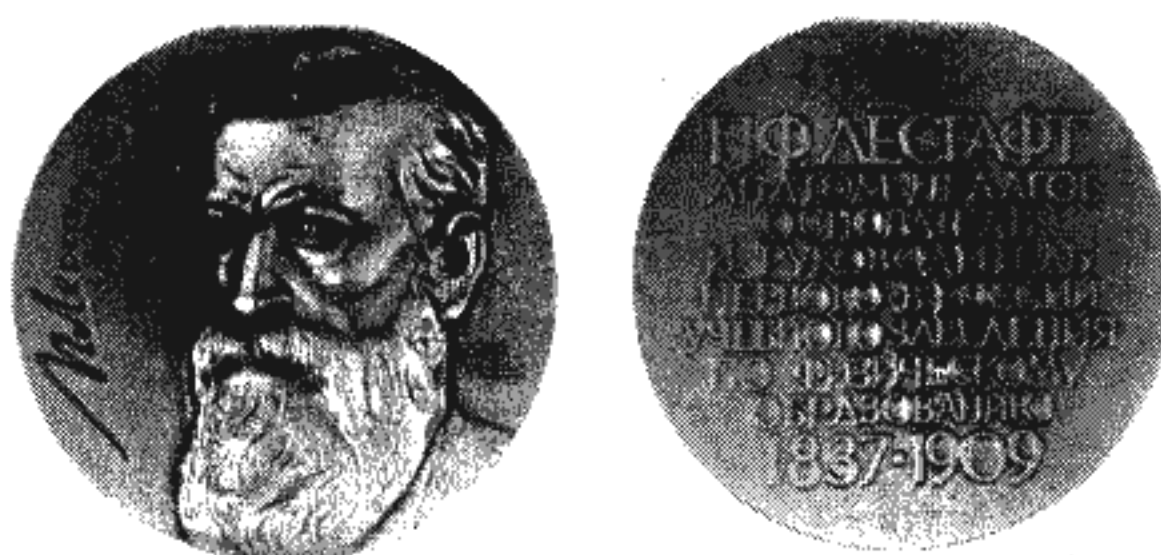


Мал. 4.

У центрі медального поля аверсу розміщене зображення фасаду головного корпусу інституту. Круглою надпис російською мовою: «1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова». Знизу на стрічці в складках напис: «основан в 1765».

Майже все медальне поле реверсу, більше праворуч, займає погрудний, профільний, звернений на 3/4 ліворуч портрет І.М. Сеченова. Усі зображення на аверсі та реверсі прекрасно виконані у високому рельєфі і роблять цю медаль монументальною, дуже виразною і в той же час досить скромною, лаконічною. Медаль, створену в 1988 р. скульптором-медальєром Л.А. Вітте, викарбував ММД.

Наступну НПМ присвячено видатному вченому, біологу, лікарю, педагогу, громадському діячу, засновнику і керівникові першого в Росії навчального закладу з фізичної освіти Петру Францієвичу Лесгафту. Бронзову медаль діаметром 65 мм до 150-річчя з дня народження вченого створили скульптори О.А. Архипов та Ю.М. Архипова, а викарбував ЛМД у 1987 р. (мал. 5).



Мал. 5.

Петро Лесгафт народився в 1837 р. у Петербурзі в родині ювеліра. Чудові знання з фізики, хімії, біології, математики, літератури, іноземних мов він одержав в училищі Святого Петра при однойменній лютеранській церкві в Петербурзі. В 1861 р. він закінчив із срібною медаллю Медичну хірургічну академію та був залишений в ній асистентом. За 8 років роботи там Лесгафт захистив дві дисертації: першу – на ступінь доктора медицини, другу – на ступінь доктора хірургії. В 1868 р. Лесгафта було запрошено до Казанського університету на посаду професора. Він заслужив велику повагу і любов студентів й професорів університету. З 1871 р. Лесгафт знов працює в Петербурзі, продовжує наукові дослідження. Петро Францієвич був людиною широких наукових інтересів, залишив після себе багату наукову спадщину, активно пропагував наукові знання, читав лекції, проводив педагогічну роботу. Особливо великі заслуги Лесгафта в галузі педагогіки. Він розробив наукові основи сімейного виховання, які виклав у своїй праці «Сімейне виховання дитини та його значення». Серед інших його праць – «Основи теоретичної анатомії», «Основи природної гімнастики», «Порядник до фізичної освіти дітей шкільного віку». Стосовно останніх вищезгаданих трудів необхідно зазначити, що видатне місце в педагогічній системі Лесгафта займало фізичне виховання, в якому він вбачав одне з найважливіших засобів всебічного розвитку людини та яке пере-

буває в безпосередньому зв'язку з розумовим. В 1896 р. Лесгафт заснував у Петербурзі Вищі курси вихователів фізичної освіти (зараз – Інститут фізичної культури імені П.Ф. Лесгафта). Помер Петро Францевич у 1909 р. і похований на Волковському лютеранському цвинтарі Санкт-Петербурга.

У правій половині медального поля аверсу поданий високорельєфний напівпогрудний, виразний, профільний, звернений ліворуч портрет П.Ф. Лесгафта. Глядач зустрічає погляд мислителя, вченого. Ліворуч, по колу, в поверхню медального поля врізане факсиміле вченого, праворуч від портрету – напис римськими цифрами, ювілейна дата «CL» (150).

Все медальне поле реверсу займає дев'ятирядковий напис російською мовою, чітким, простим, рівним шрифтом: «П.Ф. Лесгафт анатом, педагог, основатель и руководитель первого в России учебного заведения по физическому образованию 1837–1909».

Видатному педіатру, який чимало зробив і в галузі інфектології, Нілу Федоровичу Філатову (1847–1902), до 125-річчя з дня його народження (мал. 6) присвячено НПМ діаметром 60 мм. Медаль створила скульптор-медальєр Н.Г. Мотовілова.



Мал. 6.

Ніл Федорович Філатов – вчений, видатний педіатр, тонкий спостерігач і дослідник, вишуканий діагност, який зробив значний внесок у розвиток педіатрії та інфектології. Основні дослідження Філатова присвячено гострим інфекційним хворобам у дітей. У 1885 р. він описав скарлатинозну краснуху, ранню діагностичну ознаку кору – десквамацію епітелію слизової оболонки губ і щік (симптом Філатова–Копліка, 1895) тощо. Вчений сприяв широкому впровадженню протидифтерійної сироватки у клініку і практику земських лікарів. Брав участь в організації першої міської станції (Москва) для бактеріологічних досліджень на дифтерію. Був організатором і першим головою товариства дитячих лікарів у Москві. Назви ряду інфекційних хвороб пов'язані з його ім'ям. Хвороба Філатова–Дюска (скарлатинозна краснуха – четверта хвороба) – гостра заразна хвороба дітей, яка нагадує легку форму скарлатини (з'являється частіше під час епідемії скарлатини, продовжується 2–3 дні, ускладнень не дає, лікуван-

ня не потребує). Воно вперше описане Н.Ф. Філатовим у 1885 р. і в 1906 р. – англійським лікарем К. Дюском. Дехто розглядає цю хворобу як різновид скарлатини, яка перебігає легко й нетипово. У 1885 р. Філатов описав хворобу, про яку згодом, у 1889 р., повідомив німецький лікар Є. Пфейфер. Інфекційний мононуклеоз, який також носить ім'я Н.Ф. Філатова, – вірусна хвороба, що характеризується минущою, ніби запальною реакцією кровотворних органів.

Майже все медальне поле аверсу займає напівпрофільне, звернене ліворуч, головне портретне зображення вченого, виконане крупним сміливим широким мазком, і в той же час, досить витончено. Ліворуч і праворуч від портрету написи також крупним прямим шрифтом: «Филатов Н.Ф.» і дати народження й смерті: «1847–1902».

На реверсі в центрі медального поля наведене профільне зображення малюка на спеціальних терезах для зважування немовлят. По колу напис рельєфними літерами – вислів ученого: «Защита детей – защита будущего». Знизу в напис вкомпоноване зображення медичної емблеми. Обидві сторони медалі виконані в манері високого рельєфу.

Прекрасну бронзову НПМ діаметром 60 мм присвячено 125-річчю з дня народження Івана Петровича Павлова (мал. 7), ім'я якого вписане золотими літерами в історію світової науки, а праці увійшли в золотий її фонд. Цю медаль створив відомий скульптор-медальєр О.О. Корольок, а викарбував ЛМД у 1982 р.



Мал. 7.

Іван Петрович Павлов народився в 1849 р. в родині православного священика. Середню освіту отримав у духовній семінарії. У 1875 закінчив Петербурзький університет, у 1879 – курс Медико-хірургічної академії. У 1883 р. Павлов захистив дисертацію «Центробежные нервы сердца» й отримав ступінь доктора медицини. У 1897 р. побачила світ книга Павлова «Лекции о работе главных пищеварительных желез», яка викликала жваву дискусію в науковому світі. Так, знаменитий Лесгафт, про якого ми згадували вище, писав: «У Павлова все, как оказывается, объясняется специфичностью или целесобразной деятельностью органов. Наверяд ли можно допустить, что такие объяснения имеют какое-либо науч-

ное значение. Несомненно, можно сказать, что это есть период научной несостоятельности, если какие-либо процессы объясняются «специфичностью». Цій статті Лесгафта аплодували кращі фізіологи Росії. Але незабаром було всесвітнє визнання Павлова. Фізіолог Мунк був виразником думки всього наукового світу: «З часів Гейдельгайна не було ще випадку, щоб один дослідник протягом кількох років зробив у фізіології стільки відкриттів, скільки їх описано в книзі Павлова...». У 1904 р. Павлову було присуджено Нобелівську премію. 1907 р. Івана Петровича обрано академіком. Серед основних праць Павлова, крім вищезгаданих, – «Лекції про роботу великих півкуль головного мозку», «Фізіологія та патологія вищої нервової діяльності» та ін. Помер І.П. Павлов у 1936 р.

У центрі медального поля аверсу на оригінально проробленій його поверхні наведене високорельєфне головне, майже анфас, чудове портретне зображення І.П. Павлова. Знизу ліворуч від портрета дворядковий напис років його народження та смерті: «1849–1936». По колу напис, виконаний оригінальним стилізованим шрифтом: «Иван Петрович Павлов».

На реверсі медалі зображено оригінальну композицію. У лівій половині медального поля розгорнутий в декілька сторінок сувій, на верхній сторінці якого восьмирядковий напис – вислів ученого, виконаний вишуканим шрифтом: «Что ни делаю, постоянно думаю, что служу этим, прежде всего, моему отечеству, нашей Российской науке! И. Павлов». Сувій закриває частину відомих башт мовчання в Колтушах, зображених у правій половині медального поля. По колу зверху напис латинською мовою: «Princeps Physiologorum Mundi» (Глава (сеньйор) фізіологів світу – почесне звання, яке було присуджено Павлову на XV Міжнародному конгресі фізіологів у 1935 р.). Композиція на реверсі виконана високохудожньо, вишукано, з великим смаком. Рельєфи, наведені на різних рівнях і площинах, створюють враження простору.

Також, до вищезгаданого ювілею І.П. Павлова, була виготовлена в Рязані (де народився вчений) пам'ятна медаль з анодованого алюмінію діаметром 60 мм (мал. 8). На аверсі, в центрі медального поля, зображений напівпо-



Мал. 8.

грудний, рельєфний, звернений праворуч портрет ученого. По колу ліворуч від портрету напис: «И.П.», праворуч – «Павлов», виконані простим рівним шрифтом. У центрі медального поля реверсу стилізована рельєфна медична емблема. З боків емблеми – ювілейні дати «1849–1974».

Якщо ми вже зупинилися на постаті І.П. Павлова, то необхідно згадати про медаль, яку не присвячено йому особисто, але на якій зображений його портрет.

Медаль присвячено XI З'їзду Всесоюзного фізіологічного товариства ім. І.П. Павлова (жовтень 1970 р., Ленінград), а викликає вона неабиякий інтерес ще й тим, що виготовлена в Палеху та представляє старовинну школу палехського живопису (мал. 9).



Мал. 9.

На аверсі медалі з пап'є-маше на чорному фоні написаний золотом прекрасний головний, профільний, звернений ліворуч портрет І.П. Павлова. Під ним по колу зображена гілка лавру та римська цифра XI – червоного кольору. По краю медального поля – витончений орнамент, виконаний золотою фарбою.

На реверсі, в центрі медального поля, п'ятирядковий напис російською мовою: «Съезд Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова». По колу – орнамент, в який знизу вкомпонований трирядковий напис: «Ленинград, октябрь 1970».

Під час однієї з лекцій у Військово-медичній академії студент третього курсу попросив І.П. Павлова роз'яснити йому одне питання. Павлов запропонував йому прийти до лабораторії, поставити експеримент та на наступній лекції оголосити отриманий результат. Студент так і зробив і вперше в історії Медичної академії в її стінах прозвучало повідомлення, що спільними зусиллями професора та студента наукову проблему вирішено. Цим студентом був Леон Орбелі, в майбутньому – видатний фізіолог, академік, генерал-полковник медичної служби.

До 100-річчя з дня народження Леона Абгаровича Орбелі бронзову НПМ діаметром 65 мм створив у 1982 р. архітектор Ромео Джулакян, а викарбував ЛМД (мал. 10).

Леон Абгарович був академіком АН СРСР, Вірменської Академії наук, Академії медичних наук СРСР, професором і завідувачем кафедри фізіології Військово-медичної академії, директором Фізіологічного інституту АН



Мал. 10.

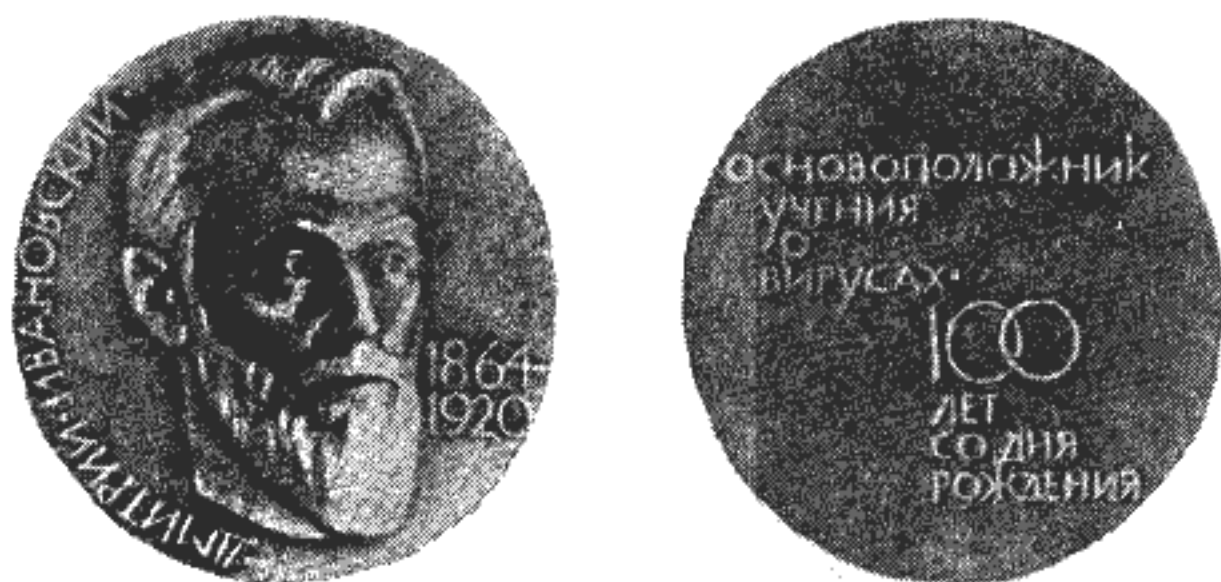
СРСР. У 1942-1946 рр. Орбелі був віце-президентом АН СРСР. Леон Абгарович створив вчення про адаптаційно-трофічну роль симпатичної нервової системи. Його праці в різних розділах фізіології мали велике значення для розвитку цієї науки.

Майже все медальне поле аверсу займає головне, профільне, на 3/4 звернене ліворуч портретне зображення Л.А. Орбелі. Розумне, мудре, добре обличчя вченого виліплено м'яко, соковито, тонко. Ліворуч на медальному полі дворядковий напис вірменською мовою: «Леон Орбелі».

Медальне поле реверсу займає оригінальний стилізований чотирирядковий напис: «100 Леон Абгарович Орбелі 1882–1958», з датами народження та смерті вченого. Під написом у тло поверхні медального поля врізане стилізоване зображення медичної емблеми. Праворуч від емблеми – трирядковий напис: «Ереван» вірменською й російською мовами та дата створення медалі «1982».

Деякі медалей присвячено видатним діячам науки в галузі інфектології, зокрема вірусології, мікробіології та паразитології.

Перша з них присвячена 100-річчю з дня народження основоположника вчення про віруси Дмитра Йосиповича Івановського (мал. 11). Створив медаль скульптор В.В. Воронцов, а викарбував ЛМД в 1964 р.



Мал. 11.

Дмитро Йосипович Івановський, російський ботанік і мікробіолог, народився 1864 р. Працював професором Петербурзького, а згодом – Варшавського університетів. Вивчаючи хвороби тютюну, він першим (1892) експериментально довів існування небаченого кризь мікроскоп збудника хвороби тютюнового листа – тютюнової мозаї-

ки, який проходить через бактерійні фільтри. Цією роботою Івановський заклав початок вчення про віруси. З цього часу сформувалася окрема галузь у мікробіології-інфектології – наука вірусологія, яка швидко і глибоко розвивалася. Причиною великого числа інфекційних хвороб були віруси, і не тільки інфекційних хвороб, а й доброта злоякісних пухлин. Відкриття Д.Й. Івановського можна вважати епохою не тільки в медицині, але взагалі в біологічній науці.

У центрі медального поля аверсу прекрасний головний, профільний, звернений на 3/4 праворуч, дуже виразний портрет Д.Й. Івановського, виконаний у високому рельєфі. Праворуч і знизу від портрета дворядковий напис – дати народження та смерті вченого: «1864-1920». Кружно зліва від портрету напис: «Дмитрий Иванович».

На медальному полі реверсу рельєфний восьмирядковий напис, виконаний тонким, вишуканим шрифтом: «Основоположник учения о вирусах. 100 лет со дня рождения».

Видатному мікробіологу, дійсному члену АН Латвійської РСР, державному діячеві Августу Мартиновичу Кирхенштейну, до його 110-річчя з дня народження латиський скульптор Валентина Зейле створила бронзову медаль (литво) діаметром 97 мм (мал. 12), яку виготовив художній комбінат «Максла». Медаль отримала статус нагородної, якою нагороджувались вчені-мікробіологи за значні досягнення в мікробіологічній науці.



Мал. 12.

Август Мартинович Кирхенштейн народився 1872 р. Закінчив ветеринарний інститут у Тарту. 1905 р. емігрував у Швейцарію, де з 1911 р. почав свою наукову діяльність, працюючи асистентом у бактеріолога і фтизіатра Цюрихського університету К. Шпенглера. У 1923 р. вчений організував при Латвійському університеті серологічну

станцію, на базі якої згодом був створений Інститут мікробіології АН Латвійської РСР, директором якого і став Август Мартинович. 1948 р. він запропонував класифікацію інфекційних хвороб, яка базувалася на еволюційному принципі. З трьох груп хвороб, яким він дав докладну характеристику, були виділені в першу – автоінфекції, збудники яких постійно заселяють організм, в другу – латентні інфекції, які постійно перебувають в організмі (сьогодні це персистенція), а в третю – інфекції, що викликаються справжніми паразитами, які дають тривалий імунітет. В ініціації інфекційного процесу, його перебігу та вислідах, як вважав вчений, головну роль відіграє стан макроорганізму. Інститут, який очолив Кирхенштейн,

успішно працював і продовжує працювати в галузі мікробіології, вірусології та біотехнології. Вченому, разом з Х.Х. Плanelьєсом 1955 р. була присуджена премія почесного академіка М.Ф. Гамалєї за монографію «Проблеми микробиологии и иммунологии», в якій відображені основні дослідження вченого. Крім наукової діяльності Кирхенштейн вів велику державну і політичну роботу: прем'єр-міністр народного уряду та президент Латвії, в 1940-1952 рр. – голова Президії Верховної Ради Латвійської РСР, заступник голови Президії Верховної Ради СРСР, віце-президент АН Латвійської РСР.

Майже все медальне поле займає високорельєфний профільний портрет вченого, звернений на 3/4 ліворуч. Кружно ліворуч напис латиською мовою: «A. Kirhensteins». Портрет виконаний сміливим крупним мазком, іконографічно дуже наближений до фотографії вченого і, в той же час, залишається оригінальним. Мова пластики м'яка, виразна, підкреслює глибокий внутрішній світ ученого, державного діяча. На реверсі медалі зображень немає.

Три медалі присвячені видатним вченим у галузі паразитології. Дві з них створені до 100-річчя з дня народження видатного вченого паразитолога, академіка АН СРСР й АМН СРСР, начальника кафедри біології та паразитології Військово-медичної академії, генерал-лейтенанта медичної служби Євгена Никаноровича Павловського.

Євген Никанорович Павловський народився 1884 р. в невеличкому місті Тамбовської губернії Борисоглебську в родині інспектора училищ Никанора Васильовича Павловського. Читач зрозуміє унікальність цієї родини: один із синів – Костянтин Никанорович став генерал-лейтенантом медичної служби, займав багато керівних посад в армії, був видатним колекціонером зброї (колекцію подарував музею рідного міста), Василь Никанорович також був генерал-лейтенантом медичної служби і, нарешті, Євген Никанорович – також генерал-лейтенант медичної служби, людина високо обдарована, з широким кругом знань у галузях зоологічних дисциплін, географії, медицини. Євген Никанорович – автор понад 1200 публікацій, у тому числі монографій, лауреат державних (1941, 1965) і Ленінської (1965) премій, Президент Все-союзних ентомологічного (1931-1965) та географічного (1952-1965) товариств АН СРСР, з 1930 по 1965 р. працював у Зоологічному інституті АН СРСР, з 1942 по 1962 був його директором. Євген Никанорович Павловський створив вчення про природну осередкованість трансмісивних хвороб людини, яка сприяла розвитку екологічного напрямку в паразитології. Досліджував цикли розвитку і патогенез багатьох гельмінтозів, фауну летючих кровосисних паразитів. Його праці лягли в основу профілактики багатьох хвороб.

На аверсі першої з них (мал. 13) діаметром 54 мм, яку створив відомий скульптор-медальєр О.О. Королук,

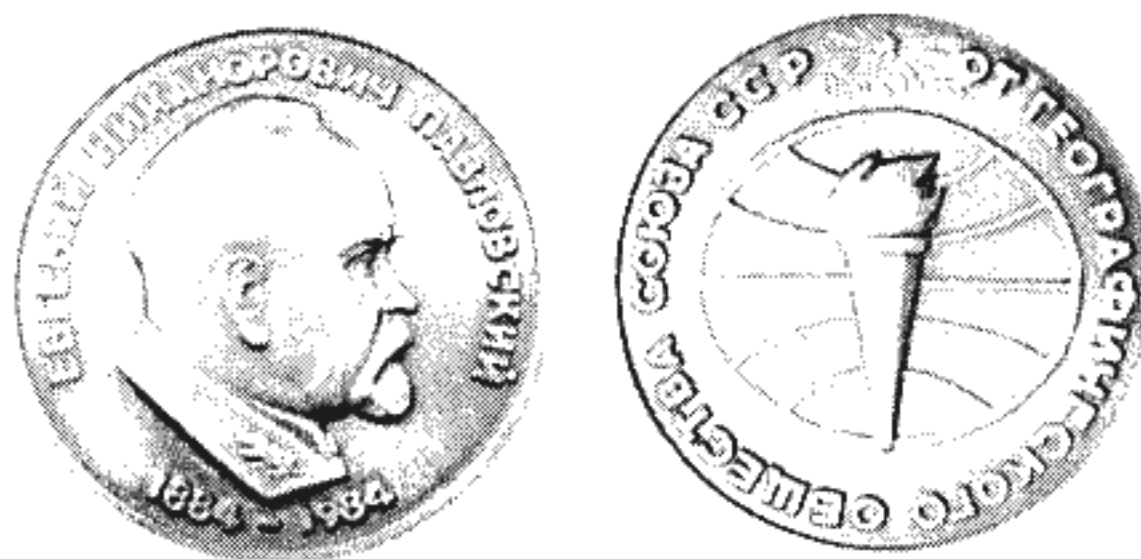


Мал. 13.

розміщений високорельєфний, профільний, звернений ліворуч прекрасний портрет академіка Павловського, який відображає мудрість, впевненість, достойність. По колу напис звичайним простим шрифтом: «Академик Евгений Никанорович Павловский. 1884–1965», який містить дати народження та смерті вченого.

Медальне поле реверсу чисте, лише в нижній його третині, майже скраю медального поля напис у три рядки: «К столетию со дня рождения Е.Н. Павловского 1984 год». Кружно напис: «Академия Наук СССР. Академия Медицинских Наук СССР»

Іншу бронзову НПМ діаметром 50 мм (мал. 14) створив медальєр, лікар за фахом, полковник Військово-медичної академії О.Ф. Шамаєв. Цю медаль заснувало Географічне товариство СРСР, президентом якого був Євген Никанорович Павловський. У центрі аверсу медалі розміщений високорельєфний портрет вченого у формі генерала. Кружно напис: «Евгений Никанорович Павловский 1884–1984».



Мал. 14.

У центрі реверсу – факел на тлі земної кулі. Вгорі – зірка з променями, що розходяться. Під нею напис: «Осн. в 1845» (рік заснування товариства), а по колу – слова: «от географического общества Союза ССР».

Наступну бронзову НПМ діаметром 65 мм, присвячену 100-річчю з дня народження члена трьох академій (АН СРСР, АМН СРСР та ВАСГНІЛ) Костянтина Івановича Скрябіна (мал. 15), створив медальєр Ю. Поммер, а викарбував ММД. Вона отримала статус нагородної за видатні заслуги в галузі гельмінтології.

Костянтин Іванович Скрябін відомий своїми фундаментальними працями з морфології, систематики, зоо-

© Деміховська О.В., 2001
УДК 616.931-036.2

О.В. Деміховська

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФТЕРІЇ 90-х РОКІВ

Інститут народної медицини (м. Дніпропетровськ)

Здійснено системний аналіз епідемічного процесу при дифтерійній інфекції. Проаналізовано епідемію 90-х років минулого століття як результат перетворень, пов'язаних із взаємним підсилюючим впливом несприятливих чинників на усіх рівнях біологічної та соціальної підсистем, що накопичувались протягом десятиліть вакцинальної ери. Епідемія дифтерії довела неможливість ліквідації дифтерії як нозологічної форми виключно шляхом планової імунопрофілактики. Крім того, за умови зниження захворюваності до спорадичної і неможливості природної імунізації населення підвищується значення неухильного дотримання регламентованих схем вакцинопрофілактики. Пропонується постійне стеження за станом колективного імунітету і циркуляцією збудника дифтерії.

Дифтерія належить до класичних інфекцій, яку описував ще Гіппократ. Тому вона по праву вважається однією з найбільш вивчених інфекційних хвороб. Наприкінці XIX сторіччя в Російській імперії щорічно налічувалось понад 250 тис. хворих на дифтерію, а летальність становила 30-50 %. Успішне впровадження масової вакцинації дифтерії стало підставою називати дифтерію керованою інфекцією та призвело до хибної впевненості про можливість повної ліквідації дифтерії як нозологічної форми. Як наслідок, знизилася настороженість до цієї інфекції як серед населення, так і серед медичних працівників, що відбилося на якості проведення профілактичних, діагностичних і проти-епідемічних заходів [1]. Зросла кількість відмов і безпідставних протипоказань до щеплень у дітей. Змінився календар щеплень, інтервали між щепленнями були подовжені, загальне антигенне навантаження на цикл імунізації знижене.

Так як циркуляція токсигенних штамів коринебактерій у вигляді безсимптомного носійства постійно була резервуаром збудника інфекції, зниження колективного імунітету закономірно



призвело до активізації епідемічного процесу дифтерії. Стійка тенденція до погіршення епідемічної ситуації з дифтерії спостерігалась вже з початку 80-х років. З 1991 р., в якому ВООЗ офіційно оголосила про початок епідемії в Україні, по 1998 р., коли захворюваність впала нижче за рівень 1991 р., на дифтерію

перехворіло понад 19 тис. осіб, 696 з яких померли. Активізація епідемічного процесу дифтерії в нових незалежних державах колишнього СРСР стала ознакою продовження еволюції цієї «старої» інфекції і відродила інтерес до неї вчених усього світу.

Незважаючи на здавалося б всебічну вивченість дифтерії та засобів її профілактики, чимало аспектів, що стосуються бактеріоносійства як резервуару інфекції, ефективності вакцинації анатоксином, індивідуальної сприйнятливості до інфекції, причин захворювання щеплених тощо, залишаються нез'ясованими. Було б помилкою шукати пояснення активізації епідемічного процесу дифтерії наприкінці XX сторіччя виключно у недоліках імунопрофілактики в країнах СНД в останні десятиріччя. На мій погляд, йдеться про глобальні об'єктивні циклічні процеси в складній, взаємопов'язаній соціально-екологічній системі, яку представляє епідемічний процес згідно з концепцією Б.Л. Черкаського [2]. Перетворення відбуваються на усіх рівнях епідемічного процесу, починаючи з молекулярного, клітинного і організменного, що може проявлятися у змінах клінічної картини сучасної дифтерії. Взаємодія популяції збудника з популяцією людини відбувається на рівні саморегулюючої паразитарної