

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- Андрейчин М.А., Копча В.С. (Тернопіль)
Медичні аспекти проблеми біологічного
тероризму 5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Литвиненко Л.М. (Горлівка)
Діагностична оцінка антитоксичного про-
тидифтерійного імунітету у носіїв корине-
бактерій дифтерії 12
- Савчук А.І. (Одеса)
Ураження органів дихання при дифтерії 16
- Москалюк В.Д., Сокол А.М., Хилько І.М., Венглов-
ська Я.В. (Чернівці)
Функціональний стан міокарда у хворих на
дифтерію, ангіни, кір, інфекційний моно-
нуклеоз та епідемічний паротит за даними
ехокардіографії 19
- Волосовець О.П., Прохорова М.П. (Київ)
Лікування і діагностика бронхообструктив-
ного синдрому у дітей, асоційованого з ати-
повими збудниками 23
- Гайдей В.Р. (Одеса)
Використання препаратів рослинного по-
ходження для профілактики гострих рес-
піраторних захворювань у дітей, які часто і
тривало хворіють 27
- Колеснікова І.П. (Харків)
Стан протипаротитного імунітету у дітей м.
Харкова 30
- Міщенко В.А. (Харків)
Діагностичні аспекти гострих кишкових
інфекцій герпетичної етіології у дітей 33
- Шостакович-Корецька Л.Р., Кривуша О.Л. (Дніпро-
петровськ)
Основні тенденції відновлення мікрофлор-
и кишечника в дітей – реконвалесцентів
гострих кишкових інфекцій 36
- Деркач С.А., Носатенко А.І., Копча В.С., Стольнико-
ва О.В., Драч М.І., Дідик В.С. (Харків, Тернопіль)
Фактори патогенності ентеробактерій, виді-
лених від хворих на змішані кишкові інфекції 41
- Корнійчук О.П., Данилейченко В.В., Бобровник А.Д.
(Львів)
Інформативна цінність мікробіологічних
досліджень при діагностиці хронічних зах-
ворювань кишечника 44
- Андрейчин М.А., Морочковський Р.С. (Тернопіль,
Луцьк)
Застосування лаферону у комплексній те-
рапії хворих на кліщовий енцефаліт 47
- Зайцев І.А., Салонікіді Г.І., Растунцев Л.П., Сотник Ю.П.,
Слюсар О.О. (Донецьк)
Фізико-хімічні властивості спинномозкової
рідини і внутрішньочерепний тиск у хворих
на менінгіт 50

EDITORIAL

- Andreychyn M.A., Kopcha V.S. (Ternopil)
Medical Aspects of the Problem of Biological
Terrorism

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Lytvynenko L.M. (Horlivka)
Diagnostic Estimation of Antitoxic Immunity
Against Diphtheria With Corynebacterium
Diphtheria Carriers
- Savchuk A.I. (Odesa)
Lesions of Respiratory Organs at Diphtheria
- Moskaliuk V.D., Sokol A.M., Khylyko I.M., Venglovskaya Ya.V.
(Chernivtsi)
The Functional State of the Myocardium in
Patients With Diphtheria, Anginas, Measles,
Infections Mononucleosis and Epidparotitis
According to Echocardiographic
- Volosovetz O.P., Prochorova M.P. (Kyiv)
The Treatment and Diagnosis of Bronchoobst-
ructiv Syndrome Associated with Atypical Germ
- Haidey V.R. (Odesa)
Applying of Phyto-Origin Medicines for
Prophylaxis of Acute Respiratory Diseases in
Often and Long-Term Ill Children
- Kolesnikova I.P. (Kharkiv)
The State of Anti-Parotitis Immunity in Children
of Kharkiv
- Mishchenko V.A. (Kharkiv)
Diagnostics of Acute Intestinal HSV-Infections
at Children
- Shostakovych-Koretska L.R., Kryvusha O.L. (Dnipro-
petrovsk)
Main Tendencies of Intestinal Microflora
Renewal in Children – Reconvalescents of
Acute Gastrointestinal Infections
- Derkach S.A., Nosatenko A.I., Kopcha V.S., Stolnykova O.V.,
Drach M.I., Didyk V.S. (Kharkiv, Ternopil)
Pathogenicity Factors of Enterobacteria Elicited
from Patients with Mixed Intestinal Infections
- Korniychuk O.P., Danyleichenko V.V., Bobrovnyk A.D.
(Lviv)
The Informative Value of Microbiological
Researches in Diagnostic of Chronic Diseases
of Intestinal Tract
- Andreychyn M.A., Morochkovsky R.S. (Ternopil,
Lutsk)
Using of the Laferon in the Complex Therapy
of Patients With Tick-Borne Encephalitis
- Zaitsev I.A., Salonikidi H.I., Rastuntsev L.P., Sotnyk Yu.P.,
Sliusar O.O. (Donetsk)
Physico-Chemical Properties of Cerebrospinal
Fluid and Intracranial Pressure in Meningitis
Patients

<i>Крюгер О.О. (Сімферополь)</i>	
Стан перекисного окислення ліпідів і білків у дітей з менінгітами та менінгоенцефалітами	54
<i>Домашенко О.М. (Донецьк)</i>	
Стан кортико-адrenalової системи у хворих на ерсиніоз з ураженням нервової системи	56
<i>Саєнко Т.Є., Сидорчук І.Й., Сокол А.М. (Чернівці)</i>	
Видовий склад і популяційний рівень мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на гепатит А	60
<i>Юлдашев К.Х., Мусабаєв Е.І., Мустафаєва Е.М. (Ташкент, Узбекистан)</i>	
Клініко-епідеміологічна характеристика хворих на хронічний гепатит В	64
<i>Усков О.М., Лобзін Ю.В., Антонов В.С., Крумгольц В.Ф., Козлов С.С., Куліков В.М. (Санкт-Петербург, Росія)</i>	
Антибіотикотерапія Лайм-бореліозу	67
<i>Мошич О.П., Харченко М.М., Пилипчук В.С. (Київ)</i>	
Вплив токсину сальмонел на скоротливу активність тонкої кишки у щурів	73
<i>Губіна-Вакулік Г.І., Ніколаєва Л.Г., Попова Т.М. (Харків)</i>	
Вплив альтану на патоморфологічні зміни в печінці і нирках у тварин з моделлю сальмонельозу	76

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

<i>Ребенок Ж.А. (Мінськ, Білорусія)</i>	
Основні правила раціональної антибіотикотерапії	80
<i>Андрейчин Ю.М., Протасевич Г.С. (Тернопіль)</i>	
Лікування хронічних синуситів	83
<i>Господарський І.Я. (Тернопіль)</i>	
Блокатори гістамінових рецепторів у гепатології – за і проти	89
<i>Фролов А.Ф., Аронова М.М. (Київ)</i>	
Характеристика епідемічного на грип сезону в Україні наприкінці 2000 та початку 2001 рр.	95
<i>Колотова Т.Ю., Кучма І.Ю. (Харків)</i>	
Механізми контролю V(D)J-рекомбінації й соматичного гіпермутагенезу	100

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

<i>П'ятночка І.Т., Медвідь Л.І., Корнага С.І., Градова О.І., Майовецька Н.С., Денісов Ю.М., Єрмак І.З., Білоус Л.І. (Тернопіль)</i>	
Гостра нирково-печінкова недостатність – ускладнення лікування рифампіцином	104
<i>Качор В.О. (Тернопіль)</i>	
Випадок інфекційного ендокартиту	106

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Ліпковський Василь Пилипович (до 80-річчя з дня народження)	108
До ювілею проф. Л.С. Бондарєва	109

<i>Kryuger O.O. (Simpheropol)</i>	
State of Peroxidation of Lipids and Proteins in Children With Meningitis and Meningoencephalitis	
<i>Domashenko O.M. (Donetsk)</i>	
Condition of Corticoadrenal System in Patients with Ersyniosis with Damage of Nervous System	
<i>Sayenko T.Ye., Sydorchuk I.Y., Sokol A.M. (Chernivtsi)</i>	
The Species Composition and Population Level of the Microflora of the Cavity of the Large Intestine in Patients with Viral Hepatitis A	
<i>Yuldashev K.H., Musabaev E.I., Mustafaeva E.M. (Tashkent, Uzbekistan)</i>	
Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients with Chronic Viral Hepatitis B	
<i>Uskov O.M., Lobzin Yu.V., Antonov V.S., Krumholts V.F., Kozlov S.S., Kulikov V.M. (Saint-Petersburg, Russia)</i>	
Antibioticotherapy of Lyme-Borreliosis	
<i>Moshchych O.P., Kharchenko M.M., Pylypchuk V.S. (Kyiv)</i>	
Salmonella Toxin Influence on Contractile Activity of Small Intestine in Rats	
<i>Hubina-Vakulik H.I., Nikolayeva L.H., Popova T.M. (Kharkiv)</i>	
Altan Influence Upon Pathomorphological Changes in Liver and Kidneys of the Animals Infected by Modelled Salmonellosis	

REVIEWS AND LECTURES

<i>Rebenok Zh.A. (Minsk, Bilorusia)</i>	
Main Rules of Rational Antibiotic Therapy	
<i>Andreychyn Yu.M., Protasevych H.S. (Ternopil)</i>	
Treatment of Chronic Sinusitis	
<i>Hospodarsky I.Ya. (Ternopil)</i>	
Hvstamine Receptors' Blockers in Hepatology – Pros et Cons	
<i>Frolov A.F., Aronova M.M. (Kyiv)</i>	
Characteristic of Influenza Epidemic Season in Ukraine in the Late 2000 - Early 2001	
<i>Kolotova T.Yu., Kuchma I.Yu. (Kharkiv)</i>	
Controlling Mechanisms of V(D)J-Recombinations and Somatic Hypermutagenesis	

BRIEF REPORTS

<i>Piatnochka I.T., Medvid' L.I., Kornaha S.I., Hradova O.I., Mayovetska N.S., Denisov Yu.M., Yermak I.Z., Bilous L.I. (Ternopil)</i>	
Acute Reno-Hepatic Insufficiency – Complication by Ryfampicynum Therapy	
<i>Kachor V.O. (Ternopil)</i>	
Case of Infectious Endocarditis	

JUBILEES AND EVENTS

Lipkovsky Vasyl Pylypovych (80 th Anniversary of the Birthday)	
To the Jubilee of Professor L.S. Bondariev	

© Андрейчин М.А., Копча В.С., 2002
УДК 616.981.51

М.А. Андрейчин, В.С. Копча

МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ БІОЛОГІЧНОГО ТЕРОРИЗМУ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

«... and he that will not apply new remedies must expect new evils; for time is the greatest innovator...»

The Essays by Sir Francis Bacon, 1601.

(«... а той, хто не буде використовувати нові ліки, повинен очікувати нових хвороб протягом найближчого часу – найбільшого новатора...»

Ессе Френсиса Бекона, 1601 р.).

Розкрито суть біологічної зброї, наведено історичні відомості та документальні дані про її створення і використання. Проаналізовано причини, які підвищують ймовірність біологічного тероризму. Однак донедавна його можливості були обмеженими, оскільки біологічна зброя не вирізнялася селективністю дії.

Та розвиток генної інженерії повністю змінив ситуацію. Вона дозволила не тільки відібрати найбільш стійкі й вірулентні збудники, але й суттєво «удосконалити» їх. Крім цього, вже є усі можливості для створення етнічної зброї, яка впливатиме проти певної раси або етнічної групи.

Обговорено сучасні способи запобігання використанню цієї смертоносної зброї та боротьби з нею.

Сьогодні наука наблизила нас до нової ери негуманного використання згубних мікроорганізмів і наслідків, які можуть бути ще жахливішими, ніж наслідки ядерної війни.

Безшумна, невидима, смертельна... Біологічна зброя вражає без попередження. Не потрібно ніяких обстрілів і бомбардувань. Одна маленька колба з мікробами, яких випускають за певних умов, за своїм смертоносним ефектом прирівнюється до бомби, скинутої на Хіросіму. Страх виникає вже тільки при одному згадуванні про можливість використання біологічної зброї.

Суть біологічної зброї украй проста: використати смертельний мікроорганізм для ураження противника. Сучасні технології дозволяють легко культивувати мільярди бактерій без особливих витрат. Будь-який грамотний мікробіолог мало не у домашніх умовах зможе вирощувати згубні біологічні агенти, зокрема бактерії сибірки, спори яких існуюватимуть в екстремальних кліматичних умовах протя-



гом багатьох десятиліть. Як засвідчують останні події у США, при появі симптомів легеневої чи септичної форми сибірки рятувати хворого вже пізно.

Професор Гарвардського університету R. Falkenrath (США) консультує урядові структури з приводу загрози використання біологічної зброї: «У наш час усе більше людей вчать вирощувати патогенні бактерії, поводитися з вірусами. І хоч знання більшості цих умільців ніколи не зашкодять іншим людям, окремі з них усе ж зможуть використати отримані знання для вбивства. Зараз біологічна наука розвивається гігантськими темпами. То ж, мабуть, хтось таки захоче використати можливості біології у шкоду людству...» [1].

У далекому середньовіччі трупи людей, що померли від чуми, закидали катапультами в осажені міста, щоб заразити тих, хто перебував за стінами фортеці. Чума – украй заразна хвороба, а значить дуже ефективний вид бактеріологічної зброї. Летальний вислід може настати протягом 48 год.

Як засвідчують архівні документи, під час Першої світової війни співробітники німецького по-

сольства в Іспанії, Аргентині, Румунії і США навмисне заражали збудниками сипу й сибірки тамтешніх тварин. Унаслідок цього поставки країнам Антанти тяглової сили і м'яса були зірвані [2].

У роки Другої світової війни японський загін № 731 апробував ефективність ураження противника (китайських військовополонених) бактерійно забрудненими кулями, а також осколками снарядів і мін, начинених різними патогенними мікробами. Від бубонної чуми тоді померли сотні людей.

У 1990 р. Ірак напав на Кувейт і розпочалася війна у Перській затоці. Західні розвідки припускали, що Саддам Хуссейн має доступ до біологічної зброї. Тому американським військовим довелося воювати повністю екіпірованими засобами захисту від цього виду зброї.

Декілька років тому Саддам вже використав бойові отруйні гази і біологічні середники проти мешканців курдського селища. Тому, коли війна у Перській затоці закінчилась, для союзників було дуже важливо довідатись: чи виробляє Ірак біологічну зброю? ООН направила в цю країну інспекцію. Її головною метою став пошук секретних заводів з виробництва цього виду зброї. Іракці всіляко заперечували не тільки наявність її, але й засобів для її випуску. Однак, через 4 міс. після того, як перебіжчик з Іраку підтвердив побоювання ООН, уряд був вимушений зізнатися, що на заводах, які нібито виробляли пестициди, насправді вирощували бактерії сибірки й інші небезпечні мікроби.

Деякі заводи були знищені, але залишалися інші, які ще тільки потрібно було знайти. Інспектори ООН виявили лише малу частину згубної індустрії. І можна було лише припускати, яка кількість виробничих потужностей насправді є в Іраку. Але навіть те, що вони знайшли, було причиною для занепокоєння. Вперше за всю історію воєнних конфліктів можливість широкомасштабного використання бактеріологічної зброї стала реальною.

Декілька важливих складових підвищують ймовірність і ефективність використання біологічної зброї. Особливий небезпеці підлягають густонаселені міста.

Токіо. 20 березня 1995 р. Постраждало 5 тис. осіб, 12 з яких загинуло, надихавшись зарином, розпилим релігійною сектою «Аум сенрікьо». Це була хімічна атака, але злочинці планували й використання бактеріологічної зброї. Деякі члени секти відправились до Заїру, коли там спалахнула епідемія гарячки Ебола. Ефективних способів лікування цієї недуги не існує. 90 % захворілих африканців загинули від кровотечі. Спецслужби

вважають, що секта намагалася отримати пробірки з вірусами, щоб використати їх як сировину для наступних акцій. Вперше терористична група мала серйозні наміри здійснити масове вбивство за допомогою біологічної зброї [3].

Зрозуміло, що зростають приховані можливості виробництва і використання біологічної зброї. Про це також свідчить те, що зараз терористи прагнуть здійснювати масштабні насильні акції значно більші, ніж у минулому.

Так, у жовтні 2001 р. у місті Делрей-Біч (штат Флорида, США) 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 на початку листопада 2001 р. у США було зареєстровано 22 випадки зараження сибіркою людей (у 10 осіб розвинулась легенева форма, у 12 – шкірна) [4, 5].

Міністр охорони здоров'я США Томмі Томпсон заявив, що ці випадки сибірки були терористичними актами. За його словами, зараження мали локальний характер тільки через те, що мікроби сибірки надходили поштою. Якби ж злочинці наважилися розпорошувати збудник у повітря, почалася б епідемія.

У наш час майже кожен може отримати доступ до потрібних бактерій. Так, колишній учасник расистського руху, американський мікробіолог-аматор Ларрі Гарріс продемонстрував журналістам, як просто можна замовити практично будь-який штам мікроорганізмів, лише набравши номер телефону лабораторії одного з науково-дослідних інститутів США. На його вимогу, попередньо довідавшись лише про номер кредитної картки «науковця» (такі послуги платні), особливо патогенний штам чумної палички доставили додому. Щоправда зайва наполегливість цього біологічного бізнесмена викликала підозру у поставника, який все ж повідомив поліцію. У США не заборонено володіти смертельно небезпечними бактеріями. Тому Гаррісу було винесено звинувачення тільки в обмані поштових службовців і неправдиві показання в суді, де він заявив, що виготовляв вакцину для захисту своєї сім'ї. Він не приховує свого ентузіазму з приводу бактеріологічної зброї: «Біологія вирівнює наші можливості. Адже держава має груди ядерної зброї, авіаносці, різні види стрілецької зброї та інших засобів знищення. У звичайних громадян

такої зброї немає. Нерозумно використовувати танк проти пляшки з мікробами...» [6].

І хоча Гарріс запевняє у зворотному, але звичайному громадянину не так вже й просто виготовити бактеріологічну зброю. Вирощування й зберігання мікробів може й не становить особливої проблеми. Але щоб надати їм певних якостей, виготовити аерозольну суміш, або інший варіант доставки смертоносного мікроорганізму, потрібне значно складніше обладнання. Другою проблемою для терористів, що намагаються виростити особливо патогенних мікробів, є небезпека знищення самих себе. Відеофільми, які знімають екстремістські угруповання, переконують в тому, що звичайні марлеві маски захищають від зараження. Але у воєнних науково-дослідних закладах не ризикують використовувати тільки такі примітивні засоби захисту.

Масове отруєння людей у Токійському метро і справа Ларрі Гарріса посилили страх людей перед небезпекою нових терористичних актів. Усе це примусило уряд США розробити програму з підготовки американських міст до можливих акцій з використанням біологічної і хімічної зброї. Ця програма передбачає регулярне проведення навчань, здійснюваних під керівництвом військово-вослужбовців армії США. Військові координатори програми надіються, що навчання підготують екстрені служби до справжньої війни. У стратегічному плані Центру за контролем захворюваності і профілактики (США) сказано: «Знання того, що необхідно робити – основа бойової готовності. Якщо ми зуміємо навчити міські служби реагувати на надзвичайні ситуації, то зможемо відвертати й тяжкі наслідки...» [7]. Але чи зможуть вони?

Крім навчання звичайних громадян, армійські спеціалісти показують, що вони самі можуть зробити, якщо ворог застосує бактеріологічну зброю. Зокрема, демонструвалася вправа, де вони знешкоджують вибуховий пристрій, начинений хвороботворними мікроорганізмами. За допомогою рентгеновського дослідження з'ясували, що в підозрюваній тарі міститься пристрій, який після вибуху розсіює смертоносний біологічний аерозоль. Після цього на об'єкт знешкодження військовики встановлюють палатку, зроблену з кевлару, щоб не допустити розкидання осколків, які могли б пошкодити захисні костюми. Палатку заповнюють спеціальною піною, яка знищить будь-які мікроорганізми, що містяться всередині вибухового пристрою, і підривають його.

Але проблема в тому, що ніхто не знає, коли буде використана біологічна зброя? Тому шанси

на своєчасне виявлення й знешкодження подібного пристрою невеликі.

Терористи й диктатори мають доступ до смертельних вірусів і бактерій. Недавні події показали, що такі люди схильні до масових вбивств. Але якщо вони такі могутні, то чому бактеріологічна зброя так рідко використовувалась у минулому? Основні складності полягають у своєчасному застосуванні цього виду зброї і в тому, щоб уразити тільки противника. Вчені ламають над цим голову з тих пір, як почалися дослідження в галузі біологічної війни. Як уже згадувалося, під час жахливих експериментів над військовополоненими, що під час Другої світової війни здійснювали японські вчені, без особливих труднощів вдавалося вирощувати збудників чуми та інших хвороб. Але вони не змогли розробити ефективний спосіб розпилення мікроорганізмів.

Після війни, коли стосунки з Радянським Союзом стали напруженими, США почали витратити великі суми на розробку програм створення бактеріологічної зброї. Вчених примушували вирішувати завдання швидше, тому що США побоювалися використання біологічної зброї з боку СРСР.

Як відомо, ідеальна мішень для біологічного удару по будь-якому великому місту – підземка з її сильними потоками повітря, що полегшують розпилення мікроорганізмів. Відтак американські спецслужби провели власні дослідження того, що може статися в разі біологічних диверсій у великих містах. До того часу вчені знайшли спосіб зберігання бактерій живими і вирощування їх у необхідних об'ємах. У метро і на вокзалах агенти ФБР за допомогою аерозольного генератора розпилили речовину, що складалася з бактерій, щоб дослідити швидкість їх поширення. Ці мікроби були сапрофітними і використовувалися лише для імітації справжнього біологічного нападу. За допомогою приладів, що визначали присутність бактерій у повітрі, спецслужби хотіли довідатися, скільки людей могли б стати жертвами диверсій, з урахуванням характеру бактеріологічної зброї, якою володів СРСР. Результати експериментів не були опубліковані, але віднедавна у метро американських міст почали встановлювати спеціальні датчики, покликані якомога раніше зафіксувати початок біологічної атаки.

Тим часом США і Великобританія намагалися розробити системи поширення бактерій. На одному з островів, поряд з узбережжям Шотландії, британці випробовували сибіркові бактерії на вівцях. З'ясувалося, що зараження може відбутися різними способами. Бомби й аерозолі могли

розпиляти у повітрі не тільки бактерії та спори, але й токсини. Досліди показали, що після вибуху виживає достатня кількість біологічного матеріалу, щоб ефективно урадити супротивника. Але головна проблема залишалася не вирішеною – не можна було проконтролювати, хто опиниться зараженим? Зміна напрямку вітру могла б знищити свої війська або заразити мирне населення, що проживає неподалік, і залишити неушкодженою ворожу армію.

Складність у цілеспрямованому використанні зброї примусила у 1972 р. Європу і США підписати з Радянським Союзом Конвенцію про заборону подальших досліджень у цій галузі і знищення накопичених запасів смертоносних препаратів. То ж у той час США і Великобританія не вважали цю зброю достатньо ефективною. Воєначальники не бачили змісту у використанні такої зброї на полях битв. Поводитися з нею було складно, а противник міг відповісти ядерним ударом. Здавалося, що загроза біологічної війни минула. Але це виявилося ілюзією.

Невдовзі у Заході виникла підозра, що СРСР не перестав створювати біологічну зброю. Так, 1979 р. у м. Свердловську (Росія) внаслідок аварії на секретному підприємстві з виготовлення біологічної зброї сотні мирних мешканців захворіли на сибірку. Лікарі відзначали велику кількість легневих форм цієї хвороби, а також нетиповий, злосликий і швидкопрогресуючий перебіг.

У 1992 р. колишній військовий спеціаліст Кен Алібек втік на Захід. США і Європа довідалися про нові цікаві факти. За словами перебіжчика, протягом 19 років після підписання договору про заборону біологічних озброєнь СРСР таємно створював нові біологічні речовини і нагромадив великий арсенал хвороботворних мікробів. Алібек працював на заводі в м. Степногорську (віддалений район Казахстану). Там вперше були вирощені особливо стійкі хвороботворні мікроорганізми, які більш ефективно розповсюджувалися в повітрі. Очевидно радянські вчені удосконалили методи доставки цих речовин на далекі відстані, наприклад, ракетами [8].

Радянська програма створення біологічної зброї породила цілу армію вчених – кваліфікованих спеціалістів-мікробіологів і конструкторів. З розпадом СРСР реалізація програми припинилася і вчені залишилися без роботи. То ж, за підрахунками ЦРУ, зараз роботу шукає 11 тис. колишніх радянських розробників програми біологічної зброї, які за тверду валюту готові поділитися дос-

відом і, можливо, навіть продати отримані біологічні середники. Таким чином, пропозиція на цьому ринку існує досі.

У світі є багато країн, які можуть запропонувати їм роботу. Припускають, що розробками зі створення біологічної зброї займаються 16 країн. Серед них Сирія, Лівія, Іран, Ірак, Північна Корея, Китай та ін. [8]. Вони використовують різні передові технології і це викликає серйозне занепокоєння, оскільки знання того, як доставити контейнери з мікроорганізмами до цілі, є ключовим моментом всієї бактеріологічної війни.

Перед війною у Перській затоці Ірак розробляв декілька систем доставки. Біологічні атаки імітували за допомогою літаків-розпилювачів. Іракці намагалися створити радіокерований винищувач «МИГ», який міг би доставляти до цілі біологічні середники. Вони помістили боеголовки зі збудником сибірки в ракети, і виготовили щонайменше 2 тис. бомб, начинених цими мікроорганізмами. Щоправда ракети мали вибухати при падінні, а це супроводжувалося б знищенням значної частини збудників. То ж американські вчені не вважають це ефективною системою доставки біологічних середників до цілі. Але навіть якщо ракети не знищать багато людей, то моральний вплив усе ж буде значним. Такий ракетний удар спричинить паніку. Тому применшувати значення цієї системи доставки не варто. У цілому ж, як припускають спеціалісти США, ця країна-ізгой вже нагромадила 6,5 тис. літрів концентрату сибіркових спор і ще 10 тис. літрів концентрованого ботулотоксину [8, 9].

Досі невідомо, чи змогли Ірак або Іран отримати секрети радянської біологічної зброї. Але відомо, що рано чи пізно яка-небудь країна або людина, бажаючи використати біологічну зброю, матимуть доступ до необхідної технології. Головне питання сьогодні в тому, як ми можемо себе захистити?

Необхідно зазначити, що військові об'єкти, як правило, краще захищені від подібного нападу, порівняно з цивільним населенням. Так, американські есмінці типу «Мічнер» оснащені спеціальною системою захисту. Під час хімічної атаки корабель герметизується. І після того, як усі люки задраєні, вмикається помпа, яка створює всередині корпусу підвищений тиск повітря, що перешкоджає проникненню контамінованого збудниками повітря. Бактерії або токсичні речовини, що опинилися на палубі, автоматично змиватимуться морською водою.

Але щоб нова система захисту функціонувала, екіпаж корабля повинен знати, коли відбудеться бактеріологічна чи хімічна атака. Та смертоносні бактерії не можна побачити чи почути. Щоб захиститися від них, інженери намагаються створити ефективні прилади хімічної та бактеріологічної розвідки.

У США на озброєння вже прийнятий автомобіль, оснащений системою БІДС – біологічною інтегрованою детекційною системою. БІДС – це пересувна лабораторія, що чергує неподалік від лінії фронту. До її завдань входить постійна перевірка повітря на наявність у ньому підозрілих біологічних чи хімічних речовин. Повітря засмоктується в прилади і перевіряється на наявність живих мікроорганізмів. Якщо вони виявлені, то з ними ставлять серологічну або полімеразну ланцюгову реакцію. Така лабораторія спроможна ідентифікувати велику кількість різних речовин. На розпізнавання затрачається в середньому 30 хв. Але протягом такого тривалого часу війська підлягають підвищеній небезпеці, адже за цей період небезпечна хмара пройде значну відстань. Крім того, чекаючи на відповідь лабораторії, командування не знатиме, залучати підрозділи хімічного захисту чи ні, змінювати завдання військам чи відмінити операцію? Супротивник отримає перевагу. То ж від швидкості і точності досліджень залежатиме результат баталії.

БІДС може стати кроком вперед до створення системи захисту від біологічної зброї. Але вона не захистить солдата на передовій. Необхідна ще й система раннього оповіщення й бактеріологічного контролю далекого радіусу дії. Такий пристрій, що отримав назву «Lidar», вже створено у США. Він дозволяє практично миттєво на відстані декількох кілометрів виявити біологічну хмару, однак не може встановити, з яких речовин вона складається. Це можуть бути і бактерії сибірки, і пилок, і яка-небудь інша органічна речовина. То ж й досі значні втрати неминучі.

Змагання за найшвидші вирішення проблем оборони далекі від завершення. Припускають, що тільки в наступному десятилітті будуть розроблені технології, які зможуть на великій відстані визначити характер біологічної речовини.

У зв'язку з останніми подіями, в армії США було продовжено вакцинацію проти сибірки, розпочату ще у 1998 р. На сьогодні вакцинацію пройшли понад 380 тис. з 2,4 млн американських військовиків. Планується також поновити вакцинацію військових проти натуральної віспи [10].

Крім цього, урядом США виділено 1 млрд доларів для оснащення поштових відділень спеціальними пристроями, які шляхом радіоактивного опромінення дезінфікують поштові посилки. Цікаво, що восени 2001 р., після перших випадків захворювань на сибірку поштових службовців, усім їм пропонували антибіотикопрофілактику протягом 60 днів (89 % з них отримували ципрофлоксацин, 6 % – доксициклін, 1 % – амоксицилін, решта 4 % – інші антибіотики) [11-13].

У військових науково-дослідних центрах американські вчені працюють над створенням вакцин, які зможуть захистити людей від біологічної зброї. Та поки що системи нападу значно випереджають можливості захисту. Спеціальні заклади спроможні вирощувати нові й незвичайні бактерії. Вони в стані також доставити цей засіб до об'єкту нападу й уразити при цьому певну групу людей. Відтак така зброя зможе спричинити геноцид.

Досі вчені боролися з обмеженим колом хвороб, спричинених небезпечними збудниками. Але останні не мали ідеальних властивостей, якими повинна володіти біологічна зброя. Навпаки, такі біологічні агенти характеризувалися великою кількістю недоліків: вони погано абсорбувалися, виживали переважно в ідеальних погодних умовах, були вимогливими для вирощування і зберігання.

Та розвиток генної інженерії повністю змінив ситуацію. Вона дозволила не тільки відібрати найбільш стійкі й вірулентні збудники, але й суттєво «удосконалити» їх. Такі мікроорганізми зможуть викликати принципово нові хвороби.

Характер поведінки вірусів, рикетсій, хламідій, бактерій чи патогенних грибів визначає їх нуклеїнова кислота. Зараз можна вмонтувати нові гени в структуру ДНК чи РНК, змінивши таким чином природу мікроорганізму. Змішуючи й підбираючи гени, вчені можуть створити безліч нових хвороботворних збудників. Прорив у генній технології за останні 20 років відкрив шлях до нової ери мікроорганізмів. А це може вплинути на характер біологічної війни.

Одним з найзначніших досягнень медицини за останні 50 років стала перемога над натуральною віспою. Можливо, останні взірці вірусів, які спричиняють цю особливо небезпечну інфекцію, скоро будуть знищені.

Але в наші дні генна інженерія може сприяти повторенню сцен віспаного жаху. Відносно нескладні модифікації ДНК вірусу мавпячої віспи, 95 % ланцюжка якої ідентичні ДНК збудника натуральної віспи, могли б радикально змінити ступінь його

стійкості й патогенності для людей. То ж існує небезпека використання зловмисниками мавпячого вірусу у біологічній війні.

Та найбільше занепокоєння викликає те, що росіяни заявили про створення нового покоління збудників невиліковних хвороб. Генетично змінені мікроорганізми здатні протистояти вакцині або лікуванню антибіотиками. Так, вже створено генетично змінені й абсолютно стійкі до антибіотиків чумну паличку і сибіркову бацилу. Остання зокрема ще й легко протистоїть імунітету після введення вакцини СТІ. Ці нові збудники становлять смертельну загрозу.

Донедавна залишалася нерозв'язаною проблема доставки біологічного матеріалу до цілі. До того ж існувала небезпека зараження не тих людей. Але можливості генної інженерії ще не вичерпані. Згідно із заявою Британської медичної асоціації, скоро стане можливою доставка збудників з такою точністю, що вони зможуть уражити конкретні цілі – людей з відповідними генами або генетичним набором. Інші ж залишаться неушкодженими. Буде створено етнічну зброю, яка впливатиме проти певної раси або етнічної групи.

Підстави для такої заяви наступні. Дослідження, спрямовані на боротьбу із злочинністю, надали нову генетичну інформацію. Експерти Нью-Йоркських криміналістичних груп ФБР випадково натрапили на факти, які можуть бути використані для виявлення представників різних етнічних груп. Встановлення особи людини за її волоссям або кров'ю стало можливим завдяки дослідженню молекул ДНК. Федеральна база даних ФБР нараховує понад 100 тис. взірців нуклеїнових кислот. Їх використовують для вивчення певних послідовностей нуклеотидів. Різниця в таких послідовностях дозволяє відрізнити різноманітні сліди однієї людини від слідів іншої.

Деякі окремі ланцюжки ДНК, функції яких невідомі, називаються «непридатною ДНК». Але, що для одних – сміття, те для інших – скарб. Для криміналістів ці розрізнені ланцюжки є джерелами цінної інформації. І от їх робота мала несподіваний побічний ефект. Так звані генетичні маркери, виявлені криміналістами, можуть ідентифікувати будь-яку етнічну групу: афроамериканців, латиноамериканців, європеїдів, індіанців та ін.

Використовуючи внесок ФБР у науку, вчені багатьох країн беруть участь у проекті «Відмінності у людській генетиці». Дослідники отримують усе більше й більше відомостей про наші гени і про те, як вони роблять людей різними. Якщо зіставити певну

кількість маркерів різних націй, то можна виявити певні специфічні риси, притаманні різним народностям. Наприклад, організми європейців та азіатів по-різному засвоюють лактозу; у різних народів домінують певні групи крові. Такі ж зіставлення можна зробити стосовно росту, кольору шкіри, волосся і т.д. Як наслідок, можна виявити певну популяцію.

Та зібрана інформація може бути використана для створення біологічної зброї, спрямованої проти певної групи людей. Оскільки існують генетичні маркери, то теоретично можна створити віруси, які проникатимуть у тіло людини і шукатимуть ці маркери. Для цього вірус повинен сканувати ДНК у клітинах. І якщо будуть знайдені шукані маркери, вірус інтегрується в геном і розпочне реплікацію. Таким чином, уражатимуться тільки люди з певними генетичними маркерами.

Методи генетичного вмонтовування вже розроблені. На щастя, вони з'явилися в галузі, яка переслідує винятково мирні цілі. Це пошуки засобу проти раку.

Одна з декоративних рослин – рицинове дерево – продукує смертельно небезпечний фітотоксин – рицин. Отрута діє дуже ефективно. Один листок цієї рослини смертельний для дорослої людини [14]. Але той же рицин можна використовувати і для порятунку людей.

Так, цю отруту використовують у науково-дослідному інституті Далласу (штат Техас, США) для знищення ракових клітин. Тут отримано такий різновид рицину, який знищує тільки ракові клітини, залишаючи здорові неушкодженими. Це відбувається внаслідок того, що отрута розпізнає генетичні маркери. Рицин прикріплений до антитіла, яке шукає рецептори на поверхні клітин. Внаслідок генетичної мутації рецептори ракових клітин не схожі до рецепторів здорових клітин. Антитіла розпізнають ці антигени і прикріплюються до них. Тоді ж рицин активується і знищує ракову клітину. Успішна цільова генетична терапія стала винагородою для сучасної медицини.

Але ця ж технологія може бути використана для того, щоб інфікувати і знищувати певні групи людей. Такий мікроорганізм з'явиться в нову епоху біологічної зброї. Уперше не буде ніякого ризику зараження своїх військ і мирного населення й будуть вирішені проблеми з доставкою смертоносної речовини. На відміну від ядерної, генетична зброя не завдасть механічних пошкоджень, тому матеріальні цінності, будівлі та свої війська залишаться неураженими.

Завдяки новим технологіям віруси або бактерії

нового типу з'являться протягом наступних 10 років. Обираючи жертву за критерієм расової приналежності, ця зброя стане першим у світі так званим засобом знищення етнічних груп. Нова зброя неминуче призведе до геноциду.

Не виключено, що її виробництво у невеликих кількостях може розпочатися вже сьогодні. То ж немає часу і можливості для встановлення контролю над ним.

Частина наведеної інформації потребує об'єктивної перевірки і підтвердження. Але й те, що відомо достеменно, викликає у свідомих людей серйозне занепокоєння. Навіть якщо вдасться не допустити створення нової генетичної зброї, нові технології все одно поширюватимуться по усьому світу і це ускладнить контроль. Терористичні групи стають більш поінформовані в галузі технології біологічної зброї. Немає сумніву, що диктатори й уряди деяких країн намагатимуться утвердитися за її допомогою, що призведе до знищення мільйонів людей.

Після Другої світової війни настала ядерна епоха. Зараз ми вступаємо в нову еру – еру, в якій загроза використання біологічної зброї зростатиме.

Література

1. Centers for Disease Control and Prevention. Bioterrorism Alleging Use of Anthrax and Interim Guidelines for Management // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 1999. – V. 48, N 4. – P. 69-74.
2. Andersen G.L., Simchok J.M., Wilson K.H. Identification of a region of genetic variability among *Bacillus anthracis* strains and related species // Journal of Bacteriology. – 1996. – V. 178. – P. 377-384.
3. Okumura T., Suzuki K., Fukuda A. et al. Tokyo subway sarin attack; disaster management, Part 1: community emergency response // Acad. Emerg. Med. – 1998. – V. 5. – P. 613-617.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Ongoing Investigation of Anthrax // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2001. – V. 50, N 40. – P. 877.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Investigation of Bioterrorism-Related Anthrax and Adverse Events from Antimicrobial Prophylaxis // Ibid. – 2001. – V. 50, N 44. – P. 973-976.
6. Rosen P., Abood L., Benjamin G.C. Chemical and Biological Terrorism. – Washington: National Academy Press, 1999. – 280 p.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Biological and Chemical Terrorism: Strategic Plan for Preparedness and Response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2000. – V. 49, N RR-4. – P. 1-14.
8. Davis C.J. Nuclear blindness: an overview of the biological weapons programs of the former Soviet Union and Iraq // Emerg. Infect. Dis. – 1999. – V. 5. – P. 509-512.
9. Abenhaim L., Dab W., Salmi L.R. Study of civilian victims of terrorist attacks // Journal of Clinical Epidemiology. – 1998. – V. 45, N 2. – P. 103-109.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Use of Anthrax Vaccine in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2000. – V. 49, N RR-15. – P. 12-14.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Investigation of anthrax associated with intentional exposure and interim public health guidelines // Ibid. – 2001. – V. 50, N 41. – P. 889-893.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Recommendations for Protecting Workers from Exposure to *Bacillus anthracis* in Work Sites in which Mail is Handled or Processed // Ibid. – 2001. – V. 50, N 43. – P. 961.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Adverse Events Associated with Anthrax Prophylaxis Among Postal Employees // Ibid. – 2001. – V. 50, N 47. – P. 1051-1054.
14. Tucker J.B. Chemical/biological terrorism: coping with a new threat // Politics and the Life Sciences. – 1996. – V. 15. – P. 167-184.

MEDICAL ASPECTS OF THE PROBLEM OF BIOLOGICAL TERRORISM

М.А. Андрєйчын, в.С. Кіпчак

SUMMARY. The reviews the essence of biological weapons, gives historical information and documental data concerning, its creating and usage. The causes to increase the probability of biological terrorism are analysed. However, until quite recently its possibilities were limited since biological weapons wasn't notable for its selective action.

But the development of gene engineering changed the situation completely. It allowed not only to choose the most stable and virulent pathogenes but also to «improve» them essentially. Besides, now there are all the opportunities for creating of ethnic weapons to effect the certain race or ethnic group. The contemporary preventive methods of usage this lethal weapon and fight against it are discussed.

Л.М. Литвиненко

ДІАГНОСТИЧНА ОЦІНКА АНТИТОКСИЧНОГО ПРОТИДИФТЕРІЙНОГО ІМУНІТЕТУ У НОСІЇВ КОРИНЕБАКТЕРІЙ ДИФТЕРІЇ

Горлівська міська санітарно-епідеміологічна станція Донецької області

Основною формою дифтерійної інфекції в місті за останні 20 років є носійство коринебактерій дифтерії (86-100 %). Співвідношення дифтерії, токсигенного носійства і нетоксигенного носійства складає в середньому 1:3,8:20. 65 % носіїв токсигенних штамів дифтерійних мікробів є гіперімунними до дифтерії, не менш ніж 40 % з них також мають діагностично значущі показники рівнів антитоксичних протидифтерійних антитіл класу IgG, що дозволяє оцінити їх як вторинну імунну відповідь. У поєднанні з клінічними й епідеміологічними даними результати динамічних імунологічних досліджень в осіб з виділеними коринебактеріями дифтерії дозволяють виключити гіпердіагностику дифтерії, а також виявити осіб з нетоксигенними штамми, що потребують додаткової верифікації токсигенності в ПЛР.

Носії коринебактерій дифтерії займають переважне положення у структурі дифтерійної інфекції [1-3]. Загальновідомо, що епідпроцес дифтерійної інфекції підтримується за рахунок циркуляції токсигенних і нетоксигенних штамів коринебактерій дифтерії. В останні роки в діагностиці цієї хвороби, поряд з клінічними даними і бактеріологічними результатами, використовуються показники рівнів антитоксичних антитіл до дифтерії в динаміці, що є об'єктивними показниками форм дифтерійної інфекції [2-5]. Використання в широкій практиці охорони здоров'я доступних методів визначення протидифтерійних антитіл у РПГА і класів імуноглобулінів дозволило поліпшити діагностику цієї інфекції в осіб з виділеним збудником, зменшивши елементи гіпо- і гіпердіагностики.

Метою роботи була порівняльна оцінка показників антитоксичного імунітету в носіїв токсигенних і нетоксигенних штамів коринебактерій дифтерії, а також можливості їх застосування для диференціальної діагностики форм дифтерійної інфекції.

Матеріали і методи

Проведено аналіз динаміки форм дифтерійної інфекції в м. Горлівка за 1980-2000 рр. в інтенсивних показниках (на 100 тис. населення) за даними річних звітів міської санепідемстанції. За період 1995-2000 рр. проведені дослідження антитоксичного протидифтерійного імунітету у 500 носіїв коринебактерій дифтерії (243 носії токсигенних і 257 носіїв нетоксигенних штамів) з одночасним визначенням протиправцевих антитоксинів. У динаміці обстежено 200 осіб (40 %) 2-3-разово з інтервалом 10-14 днів. У всіх обстежених визначені рівні IgG і IgM методом термічного руйнування антитіл при 63 °С. Сироватки крові досліджували в реакції пасивної гемаглютинації з дифтерійним і правцевим діагностичними АТ «Біомед» ім. І.І. Мечникова. Вікова структура обстежених у РПГА відповідає віковій структурі носійства: 0-6 років – 6 %, 7-17 років – 35 %, 18-27 років – 20 %, 28-37 років – 12 %, 38-47 років – 20 %, 48-57 років – 3,5 %, 58 років і більше – 3,5 %. Для порівняльного аналізу використані наступні оціночні показники обстежених осіб та імуноструктури населення (питома вага осіб): ті, що не мають протидифтерійних антитоксинів; ті, що мають низькі рівні відповідних антитіл (менше за 1,0 МО/мл); ті, що мають середні рівні антитіл (1-4 МО/мл); ті, що мають високі рівні протидифтерійних антитоксинів (більше 4 МО/мл); ті, у яких співвідношення рівнів антитіл до дифтерійного і до правцевого токсинів 1:1; ті, у яких рівні антитіл до дифтерійного токсину в 4 і більше разів вищі, ніж до правцевого; середньогеометричні рівні антитіл; максимальні рівні антитіл.

Для аналізу були використані як діагностично значущі для носіїв коринебактерій дифтерії такі показники: 1) питома вага осіб, що мають рівні антитіл до дифтерії вищі, ніж до правця, в 4 і більше разів; 2) питома вага осіб, які мають позитивну діагностичну динаміку рівнів антитоксичних протидифтерійних антитіл (у 4 і більше разів).

Результати досліджень та їх обговорення

За 20 років спостереження в місті зареєстровано 137 випадків дифтерії, 358 – носійства токсигенних і 2771 – носійства нетоксигенних коринебактерій дифтерії. Питома вага хворих на дифтерію в середньому становить 4,1 %, носіїв токсигенних штамів –

15,9 % і нетоксигенних штамів коринебактерій дифтерії – 80,0 %, співвідношення цих форм дифтерійної інфекції 1:3,8:20. Динаміка зареєстрованої захворюваності в 1980-2000 рр. наведена на малюнку 1. Епідемічний підйом захворюваності в 1991-1999 рр. супроводжувався збільшенням числа виявлених носіїв коринебактерій дифтерії, особливо токсигенних штамів. У цілому питома вага носіїв у структурі дифтерійної інфекції коливається від 86 % у роки підйому до 100 % у роки відсутності захворюваності, у той час як питома вага хворих не перевищує 14 %. Наведені дані свідчать, що основною формою хвороби в місті є носійство коринебактерій дифтерії.

Дослідження динаміки протидифтерійних антитіл у носіїв, виявлених при бакобстеженні хворих з патологією ЛОР-органів і за епідпоказаннями в осередках дифтерії, проводилося з метою дифдіагностики цієї недуги в комплексі з клініко-епідеміологічними даними. З 358 виявлених носіїв токсигенних коринебактерій серологічно обстежено 243 (68,0 %), з 2771 носіїв нетоксигенних коринебактерій обстежено 257 (9,2 %). Узагальнені показники рівнів протидифтерійних і протиправцевих антитоксинів, їх динаміка наведені в таблиці 1.

Виявлено, що показники антитоксичного протидифтерійного імунітету у носіїв токсигенних штамів перевищують такі у носіїв нетоксигенних штамів за

Таблиця 1

Показники антитоксичного протидифтерійного імунітету у носіїв коринебактерій дифтерії

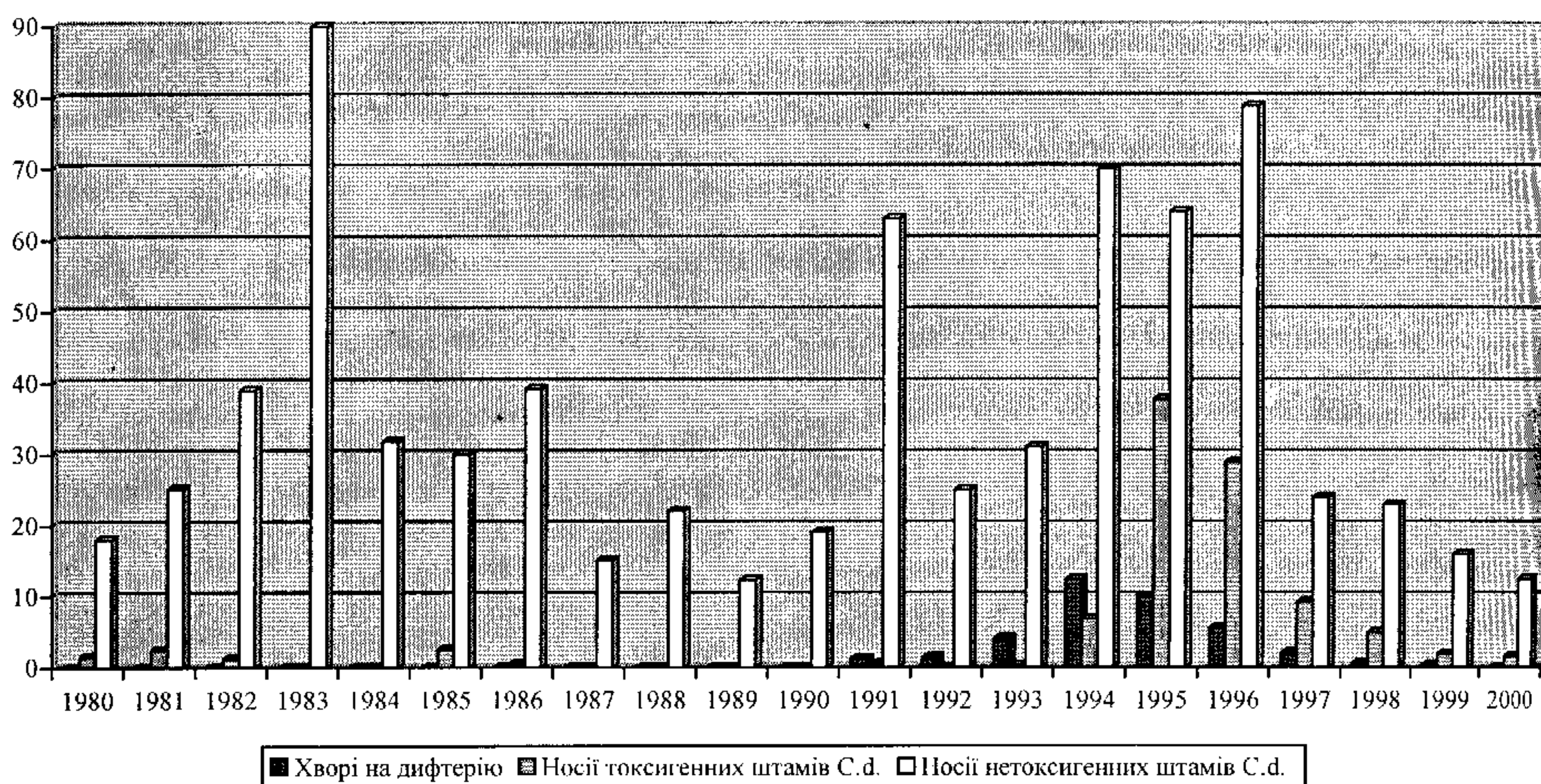
Контингент	Питома вага, %						Середньо-геометричний рівень антитіл до дифтерійного токсину (МО/мл)	Максимальний рівень антитіл до дифтерійного токсину (МО/мл)
	Не мають антитіл до дифтерійного токсину	Співвідношення між рівнями антитіл до дифтерійного і правцевого токсинів 1:1	Рівні протидифтерійних антитоксинів			Перевищення рівня протидифтерійних антитоксинів над рівнем протиправцевих у 4 і більше разів		
			низькі (менше 1,0 МО/мл)	середні (1-4 МО/мл)	високі (більше 4 МО/мл)			
Носії токсигенних коринебактерій	0,5	18,0	12,0	22,9	65,3	31,0	28,5	512
Носії нетоксигенних коринебактерій	1,2	20,0	33,8	59,0	14,3	11,0	2,8	256
Населення віком 7-37 років*	2,6	17,0	30,7	60,8	5,9	2,3	2,2	512
Населення міста*	7,0	10,0	58,6	29,8	4,6	2,9	1,4	512

Примітка: * – середні показники антитоксичного імунітету проти дифтерії, одержані при вивченні імуноструктури населення, наведено для порівняльного аналізу.

усіма застосованими критеріями аналізу. Так, питома вага осіб, що мають титри антитіл проти дифтерійного токсину вищі в 4 рази і більше, ніж правцевого, серед носіїв токсигенних штамів у 3 рази більша, гіперімунних серед них у 4,5 рази більше, середньогометричний титр антитіл у них у 10 разів вищий. Носії нетоксигенних штамів коринебактерій дифтерії характеризуються значно нижчими показниками антитоксичного протидифтерійного імунітету. Про це свідчить й перевищення питомої ваги осіб з титрами антитіл менше 1,0 МО/мл у 2,8 разу серед нетоксигенних носіїв, питомої ваги «серонегативних» до дифтерійного токсину серед них у 2,4 разу. Згідно з вище вказаними критеріями, діагностично значущі

рівні антитіл проти дифтерійного токсину та їх динаміки мали 40,0 % носіїв токсигенних штамів і лише 11,7 % носіїв нетоксигенних штамів.

Порівняльна характеристика показників протидифтерійного імунітету серед носіїв коринебактерій дифтерії і населення в цілому, отриманих при оцінці імуноструктури [6], має відносне значення через невідповідність вікової структури населення і носіїв коринебактерій дифтерії. Близько 70 % серед таких носіїв склали особи молодого віку (7-37 років), у той час як серед населення в цілому частка цих осіб становить до 40 %. Тому застосований більш інформативний порівняльний аналіз показників протидифтерійного імунітету серед носіїв коринебак-



Мал. 1. Динаміка дифтерійної інфекції в м. Горлівка у 1980-2000 рр.
(показники на 100 тис. населення)

терій дифтерії та в осіб 7-37 років серед населення. Так, за усіма застосованими параметрами аналізу показники протидифтерійного імунітету в токсигенних носіїв значно вищі, ніж у населення. Значно вища (в 13,4 разу) питома вага осіб, у яких титри антитіл проти дифтерійного токсину в 4 і більше разів перевищують титри антитіл проти правцевого, і питома вага (в 11 разів) гіперімунних до дифтерійного токсину (понад 4,0 МО/мл). Дослідження антитіл методом термічної руйнації, проведене у сироватках всіх носіїв, незалежно від їх рівня та динаміки, показало, що вони належать до класу IgG.

Діагностична інтерпретація і практична значущість проведених досліджень відбита на показниках, наведених у таблиці 2. Дворазове застосування динамічного імунологічного обстеження, а при необхідності 3 і більше разів у поєднанні з визначенням класу імуноглобулінів показало, що у 90,0 % обстежених антитіла представлені IgG без динаміки, у 9,1 % – IgM з позитивною діагностичною динамікою. Тільки у 2 носіїв токсигенних штамів (0,9 %) виявлені антитіла IgM з позитивною динамікою, внаслідок чого діагноз був змінений на «локалізовану форму дифтерії». Крім того, у двох нетоксигенних носіїв (0,7 %)

Таблиця 2

Діагностична оцінка результатів визначення антитоксичного протидифтерійного імунітету у носіїв коринібактерій дифтерії, виявлених при обстеженні за клінічними та епідеміологічними показаннями

Контингент	Зареєстро- вано носіїв збудника дифтерії в 1980- 2000 рр.		Обстежено в РПГА			Діагностичне наростання рівня протидифтерійних антитоксинів			Діагноз «носійство» збережений	Діагноз «носійство» змінений на «дифтерія»
			усього	у т.ч.		усього	у т.ч.			
				одно- разово	дворазо- во і більше		IgG	IgM		
Носії токсигенних штамів <i>C. diphtheriae</i>	абс. число	358	243	140	103	22	20	2	241	2
	%	100,0	67,8	57,6	42,3	9,0	90,9	9,1	99,1	0,9
Носії нетоксигенних штамів <i>C. diphtheriae</i>	абс. число	2771	257	164	93	2	2	-	257	-
	%	100,0	9,2	63,8	36,1	0,7	100,0	-	100,0	-

виявлена позитивна діагностична динаміка антитіл класу IgG. Імовірніше за все, ця невідповідність є дефектом визначення токсигенності методом імунопреципітації і відсутністю методу ПЛР у лабораторії. Виявлення серед нетоксигенних носіїв у 11 % обстежених у РПГА з дифтерійним діагностиком перевищення рівня протидифтерійних G-антитоксинів у 4 рази і більше над протиправцевими і 14,3 % гіперімунних до дифтерії може бути зв'язане з різними причинами: особливостями імунізації, поєднанням носійством нетоксигенних і токсигенних коринебактерій, перенесеним у минулому. Однак, у першу чергу, відносно цих осіб потрібно виключення дефектів визначення токсигенності із застосуванням ПЛР.

Повідомляємо також про цікавий випадок вивчення імунітету в осередку токсигенного носійства в підготовчій групі дитячого садка, яку відвідувало 15 дітей.

У березні 1998 р. у хворої на ангіну дівчинки виявлено токсигенний штам коринебактерії дифтерії гравіс. Серологічно були встановлені рівні антитіл проти дифтерійного токсину 256 МО/мл при дослідженні трьох сироваток у динаміці і 128 МО/мл проти правцевого. За тиждень до захворювання дівчинка, а також інші обстежені діти одержали чергову ревакцинацію ДП-анатоксином. Після обстеження осередку виявлено ще 9 носіїв токсигенних коринебактерій. Штам *C. diphtheriae gravis*, ізольований в осередку, в усіх випадках був високотоксигенним (позитивна реакція імунопреципітації отримана через 24 год). 5 проревакцинованих дітей-носіїв мали рівні антитіл 128-512 МО/мл, решта дітей-носіїв без ревакцинації мали рівні антитіл проти дифтерійного токсину 4-32 МО/мл. Очевидно, високотоксигенний штам дифтерії викликав формування осередку навіть у високоімунному колективі, але жодна дитина не захворіла на дифтерію. За клінічними, епідеміологічними та імунологічними даними у всіх дітей було встановлено діагноз «носійство токсигенного штаму *C. diphtheriae gravis*». У цьому випадку відбулася подвійна одночасна імуногенна дія вакцинного препарату проти дифтерії і циркулюючого токсигенного штаму коринебактерій дифтерії.

Висновки

1. В 1980-2000 рр. носії коринебактерій дифтерії становили 86-100 % зареєстрованих випадків дифтерійної інфекції в місті.

2. Носії токсигенних штамів мають значно вищі показники антитоксичного протидифтерійного імунітету порівняно з носіями нетоксигенних штамів.

3. Більш ніж 65,0 % носіїв токсигенних коринебактерій дифтерії є гіперімунними, 40,0 % ма-

ють діагностично значущі показники антитоксичного протидифтерійного імунітету порівняно з відповідними показниками 14,3 і 11,7 % серед носіїв нетоксигенних коринебактерій дифтерії.

4. Імунна відповідь у носіїв коринебактерій дифтерії формується за вторинним типом з наростанням IgG.

5. Імунологічні дослідження осіб, в яких виявлені коринебактерії дифтерії при обстеженні за клінічними та епідеміологічними показаннями, дозволяють об'єктивно встановити діагноз «носійство» і виключити гіпердіагностику дифтерії.

6. Для носіїв нетоксигенних (у реакції імунопреципітації) штамів коринебактерій дифтерії, в яких виявлені діагностичні показники рівнів антитоксичних протидифтерійних антитіл і їх динаміка, необхідна повторна верифікація результатів досліджень на токсигенність у ПЛР.

Література

1. Шабловская Е. А., Чудная Л.М. Управляемые инфекции. – Киев, Здоров'я, 1993. – 102 с.
2. Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова М.П. и др. Дифтерия. – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
3. Осолодченко Т.П., Волянський Ю.Л. Порівняльне вивчення біологічних властивостей штамів коринебактерій дифтерії, які циркулювали в Україні у різні епідемічні періоди // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 3. – С. 42-45.
4. Запорожець Т.С., Беседнова Н.Н., Лунина И.Г. и др. Показатели дифтерийного антитоксического иммунитета у больных и бактерионосителей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 4. – С. 12-15.
5. Дифтерия: Руководство по лабораторной диагностике. – ВОЗ, 1994. – С. 19-27.
6. Литвиненко Л.М., Мішуріна О.В. Оцінка фактичної захищеності міста від дифтерії та правця після масової імунізації проти дифтерії // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 4. – С. 10-15.

DIAGNOSTIC ESTIMATION OF ANTITOXIC IMMUNITY AGAINST DIPHTHERIA WITH CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIA CARRIERS

L.M. Lytvynenko

SUMMARY. The main form of the diphtheria during the last 20 years is carrying by the corynebacterium diphtheria (86-100 %). The average proportion of toxigenic and non-toxigenic carriers is 1:3,8:20. The carriers of toxigenic diphtheria microbe cultures are hyperimmune to the diphtheria in 65% cases. They have also diagnostically important indices of antitoxic anti-diphtheric antibodies class G level no less than 40 %, so it allows to identify them as a secondary immune response.

А.І. Савчук

УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ПРИ ДИФТЕРІЇ

Одеський державний медичний університет

У роботі наведено результати спостережень за 286 хворими на різні форми дифтерії. Встановлено, що ураження органів дихання є одним з частих ускладнень сучасної дифтерії і перебігає у двох варіантах: круп і пневмонія. Особливостями крупу при сучасній дифтерії є «вторинність» щодо ураження ротоглотки, ранній розвиток і поширення фібринозного запалення аж до бронхіол, висока летальність. Ураження легень при дифтерії мають неоднорідний генез, який залежить від клінічної форми недуги і віку хворих.

Дифтерія-дихальних-шляхів-за-значенням-займає друге місце після дифтерії ротоглотки і є однією з провідних причин летального вислідку [1, 2]. Наприкінці XIX – на початку XX століття серед ускладнень і причин смерті дітей на першому місці перебували круп і пневмонія [3-5]. Традиційно вважалось, що дифтерійний круп у дорослих спостерігається рідко, перебігає відносно легко і тому часто залишається недіагностованим [4-6]. Але дифтерія у дорослих у 90-ті роки відзначалась різноманіттям клінічних форм хвороби, які перестали бути рідкісними та про які у 80-ті роки можна було прочитати тільки в літературі. Дифтерійний круп у дорослих став спостерігатися значно частіше, ураження гортані все частіше супроводжувалось розвитком стенозу (60-80 % випадків), який часто призводив до летального вислідку [7-9]. Крім того, ураження легень при дифтерії може відбуватися внаслідок приєднання вторинної бактерійної інфекції, яка призводить до розвитку тяжких двобічних зливних пневмоній і плевритів [1, 8]. Метою роботи було вивчення характеру уражень органів дихання при сучасній дифтерії.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 286 хворих (69 дітей і 217 дорослих). З урахуванням клінічних форм всі пацієнти були розподілені на 2 групи. У першу групу віднесено 71 особу (29 дітей і 42 дорослих), у яких спостерігались комбіновані форми дифтерії з ураженням ротоглотки й гортані (17

дітей і 36 дорослих) або ротоглотки, гортані та носа (12 дітей і 6 дорослих). Другу групу склали 215 хворих (40 дітей і 175 дорослих) – з токсичними формами дифтерії ротоглотки (30 дітей і 152 дорослих), а також з комбінованими формами, які включали ураження ротоглотки й носа (10 дітей і 25 дорослих). У 53 пацієнтів хвороба закінчилась летально.

Віковий склад пацієнтів був таким: дітей віком до 3 років було 15 (21,7 %), від 4 до 6 років – 25 (36,2 %), від 7 до 10 років – 13 (18,8 %), від 11 до 14 років – 7 (13,0 %), від 14 до 16 років – 7 (10,1 %). Дорослих віком від 17 до 20 років було 14 (6,5 %), від 20 до 30 років – 45 (20,7 %), від 31 до 40 років – 44 (20,3 %), від 41 до 50 років – 84 (38,7 %), від 51 до 60 – 33 (13,8 %). Більшість дітей (53,6 %) не були щеплені проти дифтерії або щеплені з порушенням графіка (24,6 %) і лише 21,8 % дітей були щеплені проти дифтерії за віком. Серед дорослих не щеплені хворі становили 52,0 %.

Діагноз дифтерії було підтверджено виділенням токсигенних штамів коринібактерій: тип гравіс – у 61,2 % обстежених, тип мітіс – у 29,7 %. У 9,1 % хворих діагноз дифтерії встановлено клінічно на підставі типових проявів недуги.

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих 1-ї групи (комбіновані форми дифтерії з ураженням ротоглотки, дихальних шляхів і в ряді випадків – носа) ураження органів дихання спостерігалось у двох варіантах: круп і пневмонія. Дифтерійний круп як у дітей, так і в дорослих частіше був вторинним, оскільки мало місце розповсюдження патологічного процесу зі слизової оболонки ротоглотки на дихальні шляхи. Первинний дифтерійний круп спостерігався переважно в осіб, які перенесли тонзилектомію (27,6 % дітей і 10,0 % дорослих).

При вторинному дифтерійному крупі недуга починалась гостро: температура тіла підвищувалась до фебрильних цифр і супроводжувалась вираженими симптомами інтоксикації у вигляді загальної слабкості, болю голови, зниження апетиту, нудоти, блювоти, порушення сну, болю в горлі. Симптоми крупу з'являлись одночасно з ураженням ротоглотки (9,5 % дітей і 10,0 % дорослих) або пізніше – на 3-5-й день від початку

хвороби (64,3 % дітей і 80,0 % дорослих). Для клініки дифтерійного крупу у дітей були характерні поступовий розвиток і чітка зміна періодів. Дифтерійний круп манифестував появою характерного крупозного кашлю. Через 12-24 год, а в деяких випадках – через 2 доби приєднувалась сиплість голосу, яка прогресувала аж до афонії протягом 1-2 діб. Одночасно зі зміною голосу, а в деяких випадках – через 2 доби приєднувалась задишка. Стан хворих при цьому різко погіршувався: з'являлись різка блідість шкірних покривів, неспокій, акроціаноз, наростала тахікардія.

У дорослих катаральний період спостерігався в 9,5 % випадків, а клінічні прояви крупу були виражені нечітко і замасковувались яскравими симптомами інтоксикації. Ураження дихальних шляхів манифестувало сиплістю голосу, яка надалі змінювалась афонією. Приєднання дихальної недостатності значно обтяжувало стан хворого. Більшість випадків дифтерійного крупу у дорослих перебігали без стенозу (47,6 %) або зі стенозом I стадії (14,3 %). Розповсюджений круп із стенозом II-III стадії частіше спостерігався у дітей (72,0 %), ніж у дорослих (38,1 %) і часто закінчувався летально. У 13 померлих (9 дітей і 4 дорослих) розвивався низхідний круп і проти-дифтерійна сироватка, в якій би дозі вона не вводилась, не впливала на вислід хвороби.

При «первинному» дифтерійному крупі (27,6 % дітей і 10,0 % дорослих) був поступовий початок недуги з гарячкою до субфебрильних цифр і слабо вираженими симптомами інтоксикації. Симптоми крупу з'являлись на 1-2-й день і також характеризувались поступовим розвитком. При розповсюдженні патологічного процесу на ротоглотку стан хворих швидко погіршувався: гарячка досягала фебрильних цифр, з'являвся біль у горлі та виражені симптоми інтоксикації.

Аналіз морфологічних проявів крупу дозволив виділити 2 його варіанти: дифтерійний ларинготрахеїт і дифтерійний ларинготрахеобронхіт.

Морфологічно дифтерійний ларинготрахеїт характеризувався фібринозно-катаральним або фібринозно-гнійним запаленням. Поверхневі шари фібринозної плівки були представлені зоною коагуляційного некрозу з великою кількістю коринібактерій. У тканинах, що залягали нижче, спостерігалась зона реактивного запалення у вигляді грануляційної тканини з лімфоцитарною або круглоклітинною інфільтрацією в підслизовій оболонці та широка зона набряку, яка захоплювала й глибокі шари. Також спостерігались масивні крововиливи у підлягаючі тканини.

Дифтерійний ларинготрахеобронхіт і бронхіоліт морфологічно характеризувались фібринозно-геморагічними або фібринозно-гнійними масами, які obturували просвіт дрібних бронхів і бронхіол. Спостерігалось просякання стінок бронхів і бронхіол ексудатом на велику глибину.

Пневмонія при дифтерійному крупі приєднувалась у 55 хворих (29 дітей і 26 дорослих) на 5-7-й день недуги і характеризувалась появою помірного ціанозу губ і носогубного трикутника, задишки (до 30-36 за 1 хв.). Через 1-2 доби задишка посилювалась, з'являвся малопродуктивний кашель з виділенням мізерного слизово-гнійного харкотиння. У 45 хворих це супроводжувалось симптомами недостатності кровообігу (гепатомегалія, периферичні набряки, асцит, набряк легень) внаслідок приєднання раннього міокардиту. Клінічна симптоматика пневмонії була незначною: непостійні різнокаліберні вологі хрипи та послаблення дихання в нижніх відділах легень.

При морфологічному дослідженні легень відзначалось вогнищеве ущільнення легеневої тканини з крововиливами. У різних частках легень спостерігались крупновогнищеві фокуси серозно-геморагічного набряку на фоні порушення мікроциркуляції та парезу капілярів і венул зі стазами еритроцитів і лімфоцитів, діapedезні крововиливи в стінки альвеол й бронхіол. В альвеолах у великій кількості виявляли нейтрофіли, фібрин, деколи – гіалінові мембрани. У 14 (26,4 %) померлих (9 дітей та 5 дорослих) в легенях розвивались ателектази та вогнища емфіземи внаслідок obturaції просвіту бронхів і бронхіол фібринозними плівками. У 6 дорослих та 1 дитини пневмонія ускладнилась ексудативним плевритом. Рідкісним варіантом пневмонії була інфаркт-пневмонія (1 випадок). При морфологічному дослідженні спостерігали нерівномірну щільність обох легень, на розрізі були помітні вогнища ущільнення трикутної форми (геморагічні інфаркти), основа яких була звернена до плеври. Мікроскопічно в альвеолах виявляли фібрин, велику кількість нейтрофілів. У розвитку інфаркт-пневмонії вирішальну роль відіграв гострий венозний застій, що виник у даному випадку внаслідок гострої серцево-судинної недостатності на фоні міокардиту та призвів до формування пристінкових тромбів у правих відділах серця з наступною тромбоемболією системи легеневої артерії.

При дифтерійному крупі пневмонія може бути спричинена дією збудника на легеневу тканину [2, 5, 6], але частіше вона пов'язана з вторинною

інфекцією пневмо- або стрептококом. Умовою, яка сприяє виникненню пневмонії, є ателектаз, що виникає внаслідок obturaції бронхів слизом і плівками [6]. На важливу роль ателектазів у механізмі розвитку пневмонії вказував ще Н.Ф. Філатов [5]. Розвитку пневмонії сприяє також значне утруднення вентиляції легень, порушення кровообігу в них, утруднене відкашлювання секрету, кисневе голодування [10].

У хворих 2-й групи ураження легень розвивалося у 2 варіантах: токсична легеня і пневмонія. При токсичних формах дифтерії ротоглотки, у тому числі з ураженням носа, у 87 осіб (12 дітей та 75 дорослих) на висоті інтоксикації (з 3-го по 7-й день) виявляли зміни, розцінені як токсична легеня. Це супроводжувалося появою сухих хрипів, переважно у нижніх відділах легень, послабленим диханням. Рентгенологічно відзначено посилення легеневого малюнка, що розцінювалось як венозний застій з початковими стадіями набряку легень. На ЕКГ помітні ознаки підвищеного навантаження на праві відділи серця.

Морфологічно (у 3 дітей, 19 дорослих) настало різке повнокров'я легень, у різних частках сформувалися крупновогнищеві або субтотальні фокуси серозно-геморагічного набряку легень на фоні порушення мікроциркуляції: парезу капілярів і венул зі стазами еритроцитів, лімфоцитів, численні інтраальвеолярні та інтрабронхіальні діapedезні крововиливи, дрібновогнищеві ателектази й острівці емфіземи, в дрібних і середніх бронхах – явища бронхоспазму. Ці зміни в легенях зникали з усуненням інтоксикації.

В 11,2 % обстежених зміни в легенях були тривалішими. Приєднувались малопродуктивний кашель з виділенням мізерного харкотиння, помірна задишка. Аускультативно на фоні послабленого дихання вислуховувались вологі дрібнопухирчасті хрипи і крепітація. Рентгенологічне дослідження дозволило діагностувати вогнищеву пневмонію. В 11 померлих на 2-3-му тижні хвороби (3 дітей та 8 дорослих) мікроскопічно в альвеолах знайдено нейтрофіли, фібрин, крововиливи, повнокров'я судин міжальвеолярної перегородки.

При токсичних формах дифтерії у дорослих (31 особа – 7,7 %) пневмонія розвивалась на 25-40-й день хвороби і була пов'язана з порушенням ковтання та кашльового рефлексу, парезом дихальної мускулатури, що вимагало годування через зонд або переводу на штучну вентиляцію легень. Крім того, внаслідок недостатності кровообігу, порушення рухових функцій і тривалого ліжкового режиму

у вимушеному положенні розвивались застійні явища в малому колі кровообігу. У гіпостатичних ділянках порушувалась аерація легень, що сприяло розвитку мікрофлори і запалення. Таким чином, пневмонія була наслідком полінейропатії і мала аспіраційний або гіпостатичний генез. Початкові симптоми ураження легень були незначними. Стан хворих прогресивно погіршувався: посилювалось нездужання, зникав апетит, порушувався сон. На фоні нормальної температури тіла з'являлись малопродуктивний кашель з виділенням слизово-гнійного харкотиння, симптоми дихальної недостатності (ціаноз губ, акроціаноз, шкірні покриви набували сіруватого відтінку). При аускультативній визначали масу різнокаліберних вологих хрипів, послаблене дихання і крепітацію, переважно в задньо-нижніх відділах легень. Рентгенологічно знайдено інфільтрацію легеневої тканини в нижніх і паравертебральних відділах.

Усі пацієнти отримували комплексне лікування з врахуванням форми, термінів госпіталізації, характеру ускладнень. Протидифтерійну сироватку вводили усім хворим, курсова доза не перевищувала 500 тис. МО. Призначали також дезінтоксикаційну, антибактерійну та протизапальну терапію загальноприйнятими методами.

Не зважаючи на призначення антибіотиків широкого спектру дії, стан хворих прогресивно погіршувався і летальний вислід настав на 2-3-му місяці від початку недуги при явищах сепсису та кахексії.

При морфологічному дослідженні легень спостерігали формування абсцесів з ущільненою капсулою, що локалізувались в нижніх частках легень (5 спостережень), рідше – в прикореневій зоні (1). Аспіраційна пневмонія характеризувалась наявністю в бронхах, альвеолярних ходах частинок аспірованих інородних тіл та утворенням продуктивних гранульом. При бактеріологічному дослідженні з тканини легень виділяли *S. aureus* (4 спостереження) або *S. aureus* в асоціації зі *S. pneumoniae* (2), *K. pneumoniae* (1), *P. aeruginosa* (1). Слід відзначити, що виділені штами відзначались високою резистентністю до антибіотиків широкого спектру дії, в тому числі до цефалоспоринів III генерації.

Гіпостатичні пневмонії характеризувались в'ялим перебігом і при сприятливому перебігу одужання наставало на 3-4-му місяці від початку хвороби при відновленні екскурсії грудної клітки, покращанні аерації та кровообігу в легенях, розширенні рухового режиму.

Слід відзначити, що аспіраційні та гіпостатичні пневмонії ніколи не спостерігались у дітей, так як у них явища полінейропатії реєструвалися рідко і не призводили до паралічів і парезів дихальної мускулатури, як у дорослих.

Висновки

1. Ураження органів дихання є частим ускладненням сучасної дифтерії і перебігає у двох варіантах: круп і пневмонія.

2. Особливостями крупу при сучасній дифтерії є «вторинність» щодо уражень ротоглотки, ранній розвиток і розповсюдження фібринозного запалення аж до бронхіол, висока летальність.

3. Ураження легень при дифтерії мають неоднорідний генез, який залежить від клінічної форми недуги та віку хворих.

4. Комплексна терапія хворих на тяжкі форми дифтерії з перших днів недуги повинна включати антибіотики широкого спектру дії для пригнічення сапрофітної флори і профілактики розвитку пневмоній.

Література

1. Турьянов М.Х., Беляева Н.М., Царегородцев А.Д. Дифтерия. – М., 1996. – 252 с.
2. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – С.-Пб.: Сотис, 1993. – 208 с.
3. Данилевич М.Д. Проблемы дифтерии. – М., 1930. – 145 с.
4. Колли В.А. Клиника дифтерии // Сборник-монография по дифтерии / Под ред. Ф.М. Блюменталья, М.М. Грана. – М., 1916. – Вып. 3. – С. 1-103.

5. Филатов Н.Ф. Лекции об острых инфекционных болезнях. – М., 1908. – 208 с.

6. Молчанов В.И. Дифтерия. – М.: Медгиз, 1960. – 200 с.

7. Вьяльба Е.В., Астафьева Н.В., Быкова Р.М. Особенности дифтерии у взрослых на современном этапе // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 4. – С. 28-30.

8. Ляшенко Ю.И., Кадрова С.Н., Павлович Д.А. Клиническая и морфологическая характеристика поражения внутренних органов при дифтерии с летальным исходом // Воен.-мед. журн. – 1998. – № 4. – С. 53-56.

9. Покровский В.И., Островский Н.Н., Астафьева Н.В. Круп при токсических формах дифтерии у взрослых // Терапевт. архив. – 1985. – № 5. – С. 119-122.

10. Розанов С.Н. Дифтерийный круп у детей. – М., 1956. – 120 с.

LESIONS OF RESPIRATORY ORGANS OF DIPHTHERIA

A.I. Savchuk

SUMMARY. Clinical manifestations of combined and toxic forms of diphtheria were analyzed in 286 patients (69 children and 217 adults). It was shown, that lesions of respiratory organs are frequent complications of contemporary diphtheria and are observed in two forms: diphtheric croup and pneumonia. Diphtheric croup occurs in combination with oropharyngeal diphtheria and is characterized by spreading of inflammation up to the bronchioles, high mortality, especially in children. Genesis of pneumonia depends on the forms of the disease and age of the patients.

© Москалюк В.Д., Сокол А.М., Хилько І.М., Венгловська Я.В., 2002
УДК 616.9:616.127-073.97

В.Д. Москалюк, А.М. Сокол, І.М. Хилько, Я.В. Венгловська

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ДИФТЕРІЮ, АНГІНИ, КІР, ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ТА ЕПІДЕМІЧНИЙ ПАРОТИТ ЗА ДАНИМИ ЕХОКАРДІОГРАФІЇ

Буковинська державна медична академія

Проведено ехокардіографічне обстеження хворих на дифтерію, ангіни, кір, інфекційний мононуклеоз та епідемічний паротит. Отримані результати свідчать про суттєві відхилення з боку

внутрішньосерцевої гемодинаміки, які були найзначнішими при поширеній формі дифтерії ротоглотки, дещо менше – при локалізованих формах дифтерії та лакунарній ангіні, ускладненій па-

ратонзилярним абсцесом, і проявлялись достовірними змінами кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка (КСО_{лш}), ударного об'єму (УО) та фракції викиду (ФВ).

У хворих на катаральну та фолікулярну ангіни, ангіну Плаута-Венсана, кір, інфекційний мононуклеоз та епідемічний паротит зазначені зміни були короточасні і зменшувались зі зникненням ознак інтоксикації.

Ехокардіографічне дослідження є сучасним методом діагностики початкових ознак доклінічної серцевої недостатності й адекватним методом контролю скоротливості міокарда у хворих на інфекційну патологію [1, 2]. Воно дозволяє об'єктивізувати оцінку насосної і скоротливої функції лівого шлуночка, деталізувати почасову структуру серцевого циклу, яка характеризує гемодинамічні властивості серця в певні функціональні фази [3, 4].

Разом з тим, досі не було проведено порівняння ехокардіографічних показників фазової діяльності серця при різних інфекційних недугах.

Мета дослідження – вивчити зміни ехокардіографічних показників та провести їх порівняльний аналіз у хворих на дифтерію, ангіни, кір, інфекційний мононуклеоз та епідемічний паротит у динаміці хвороби.

Матеріали і методи

Обстежено 211 хворих, з них 81 – на дифтерію, 70 – на ангіни, 18 – на кір, 20 – на інфекційний мононуклеоз та 22 – на епідемічний паротит за допомогою ехокардіографічного обстеження в М-режимі на ЕКС-02 (Литва) в положенні хворого на спині. Об'ємні показники реєстрували в період розпалу та одужання. Аналізу піддано кінцевий систолічний і кінцевий діастолічний об'єми, які розраховували за формулою L. Theicholz (1972):

$$КДО = \frac{7,0}{(2,4 + КДР) \times КДР},$$

де КДО – кінцевий діастолічний об'єм;

КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка.

$$КСО = \frac{7,0}{(2,4 + КСР) \times КДР},$$

де КСО – кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка;

КСР – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка.

Фракцію викиду як інтегральний показник скоротливості визначали за формулою:

$$ФВ = \frac{КДО - КСО}{КДО} \times 100\%,$$

де ФВ – фракція викиду.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми Excel-7 (Microsoft Office, США) [5].

Результати досліджень та їх обговорення

Хворим на дифтерію обстеження проводили тільки в період одужання, що пов'язано із суворим ліжковим режимом в період розпалу хвороби. Решта хворих обстежували як в період розпалу, так і в реконвалесценції.

Аналіз КСР_{лш} показав, що у реконвалесцентів після локалізованої форми дифтерії ротоглотки спостерігалось його незначне збільшення порівняно зі здоровими особами ($P > 0,05$), а після поширеної форми дифтерії ротоглотки – достовірне ($P < 0,001$).

У період розпалу лакунарної ангіни, ускладненої паратонзилярним абсцесом, також спостерігались достовірні зміни КСР_{лш} порівняно зі здоровими особами ($P < 0,001$). Не такими значними зміни цього показника були у хворих на фолікулярну ангіну ($P < 0,05$), ангіну Плаута-Венсана ($P < 0,05$) та кір ($P < 0,05$).

У хворих на катаральну ангіну, інфекційний мононуклеоз та епідемічний паротит КСР_{лш} не відрізнявся від осіб контрольної групи.

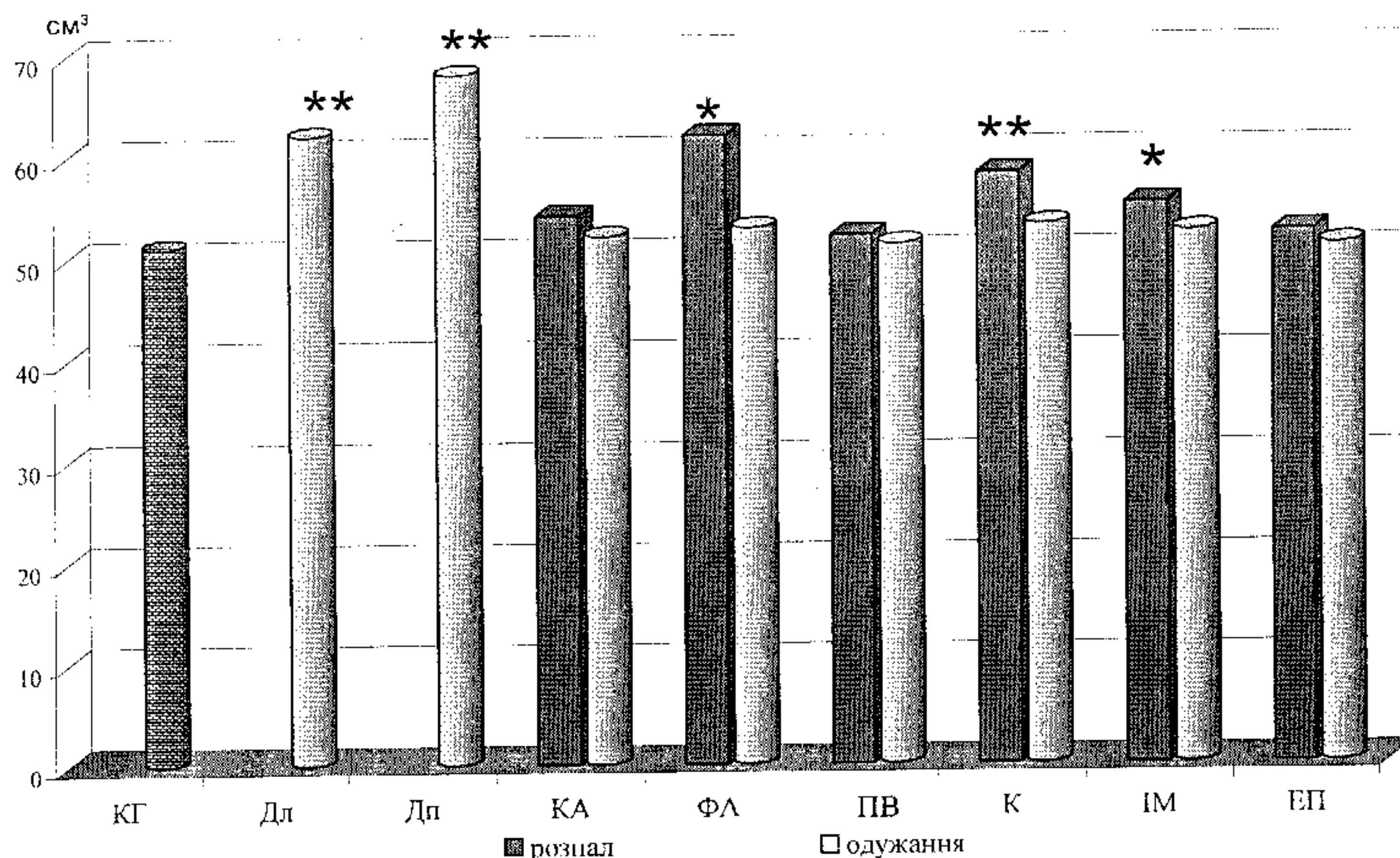
У реконвалесцентів лакунарної ангіни, ускладненої паратонзилярним абсцесом, цей показник, навпаки, був меншим від осіб контрольної групи ($P < 0,001$). У реконвалесцентів після кору спостерігалась тенденція до нормалізації величини цього показника ($P > 0,05$).

У реконвалесцентів після фолікулярної ангіни, ангіни Плаута-Венсана, інфекційного мононуклеозу КСР_{лш} не відрізнявся від здорових осіб.

У хворих на кір, лакунарну ангіну, ускладнену паратонзилярним абсцесом, інфекційний мононуклеоз та епідемічний паротит КДР_{лш} в період розпалу хвороби, мав лише тенденцію до збільшення ($P > 0,05$). У хворих на катаральну й фолікулярну ангіни, ангіну Плаута-Венсана показник КДР_{лш} не відрізнявся від здорових осіб.

У реконвалесцентів поширеної форми дифтерії ротоглотки КДР_{лш} значно перевищував значення здорових осіб ($P < 0,001$). Після локалізованих форм дифтерії це збільшення було незначним ($P > 0,05$), а після лакунарної ангіни, ускладненої паратонзилярним абсцесом, кору, інфекційного мононуклеозу, епідемічного паротиту КДР_{лш} не відрізнявся від норми.

При аналізі об'ємних характеристик діяльності лівого шлуночка встановлено (мал. 1), що в пе-



Мал. 1. Динаміка КСОлш у хворих і здорових осіб. КГ – контрольна група; Дл – дифтерія ротоглотки, локалізована форма; Дп – дифтерія ротоглотки, поширена форма; КА – катаральна ангіна; ФА – фолікулярна ангіна; ПВ – ангіна Плаута-Венсана; К – кір; ІМ – інфекційний мононуклеоз; ЕП – епідемічний паротит; * – достовірна різниця порівняно з показником контрольної групи ($P < 0,05$); ** – $P < 0,001$.

ріод розпалу хвороби КСОлш був збільшений в усіх пацієнтів порівняно зі здоровими особами, причому у хворих на лакунарну ангіну, ускладнену паратонзиллярним абсцесом, і кір зміни були найзначніші ($P < 0,001$).

Не такими значними вони були у хворих на інфекційний мононуклеоз ($P < 0,02$) і фолікулярну ангіну ($P < 0,02$). У хворих на катаральну ангіну, ангіну Плаута-Венсана та епідемічний паротит збільшення КСОлш було недостовірним ($P > 0,05$).

Показники КДОлш у період розпалу хвороби зменшувалися майже однаково у хворих на лакунарну ангіну, ускладнену паратонзиллярним абсцесом, і кір ($P > 0,05$).

У решти осіб цей показник як у період розпалу хвороби, так і в період одужання не відрізнявся від норми.

У реконвалесцентів дифтерії зменшувався КДОлш, причому при поширеній формі хвороби значніше ($P < 0,001$), ніж після локалізованих форм дифтерії ротоглотки ($P < 0,05$).

У гострий період лакунарної ангіни, ускладненої паратонзиллярним абсцесом, і фолікулярної ангіни зменшувався й УО ($P < 0,02-0,001$). У хворих на кір, катаральну ангіну, ангіну Плаута-Вен-

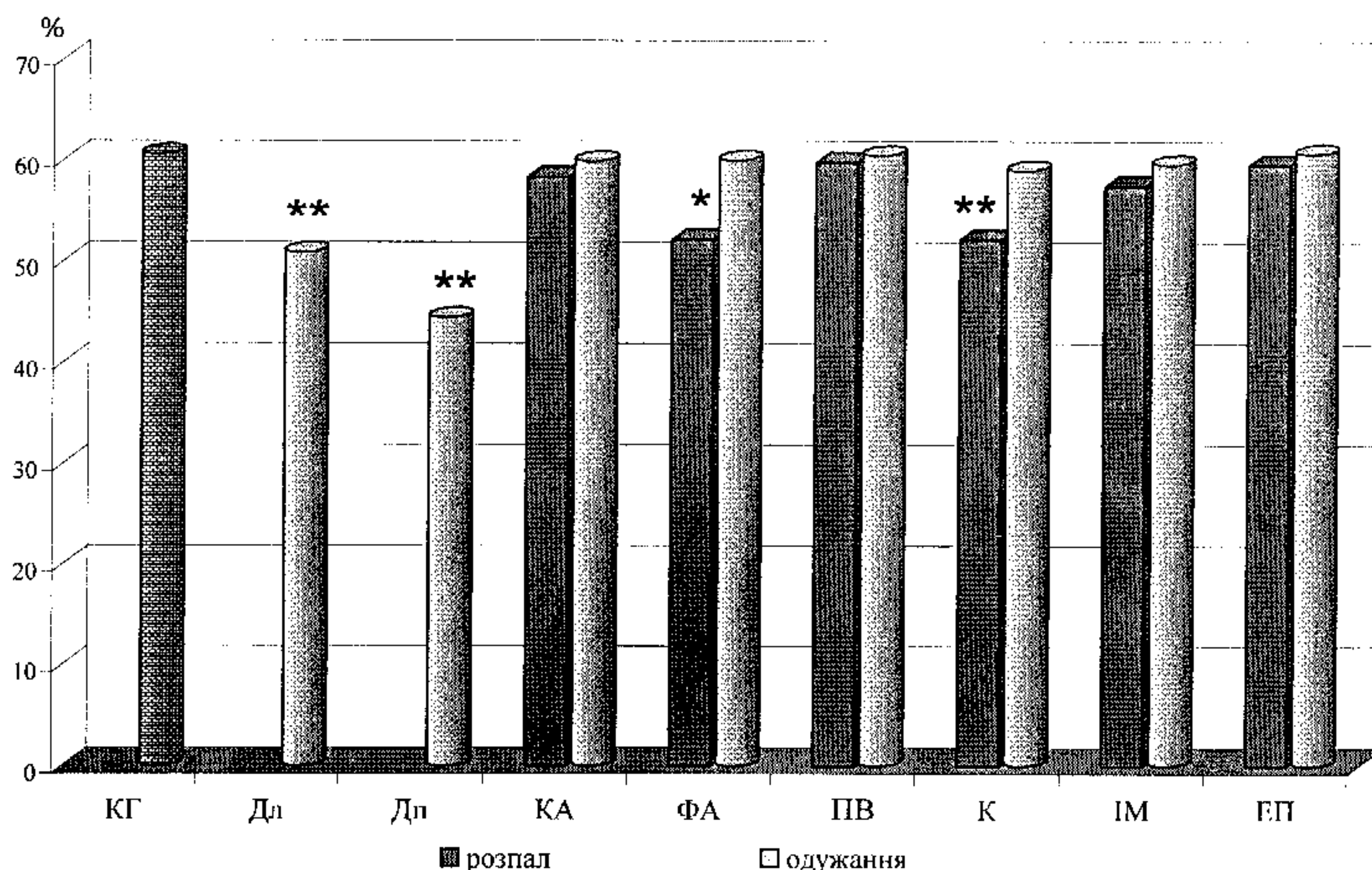
сана, інфекційний мононуклеоз та епідемічний паротит величина УО була в межах норми.

Після перенесеної дифтерії ротоглотки (як поширених, так і локалізованих форм) УО суттєво зменшувався ($P < 0,001$).

Достовірно нижчою була й величина ФВ у період розпалу лакунарної ангіни, ускладненої паратонзиллярним абсцесом, і кору ($P < 0,001$). Це свідчить про зниження скоротливої функції міокарда. У хворих на катаральну та фолікулярну ангіни, ангіну Плаута-Венсана, інфекційний мононуклеоз та епідемічний паротит значення ФВ суттєво не відрізнялося від здорових осіб ($P > 0,05$).

У реконвалесцентів поширеної форми дифтерії ротоглотки ФВ значно зменшувалась ($P < 0,001$). Після локалізованих форм дифтерії зміни ФВ були не такими значними, хоча й відрізнялися від здорових осіб достовірно (мал. 2).

У реконвалесцентів катаральної та фолікулярної ангін, ангіни Плаута-Венсана, кору, інфекційного мононуклеозу спостерігалась чітка тенденція до нормалізації величини ФВ. Після перенесеного епідемічного паротиту ФВ завжди нормалізувалась.



Мал. 2. Динаміка ФВ у хворих і здорових осіб. КГ – контрольна група; Дл – дифтерія ротоглотки, локалізована форма; Дп – дифтерія ротоглотки, поширена форма; КА – катаральна ангіна; ФА – фолікулярна ангіна; ПВ – ангіна Плаута-Венсана; К – кір; ІМ – інфекційний мононуклеоз; ЕП – епідемічний паротит; * – достовірна різниця порівняно з показником контрольної групи ($P < 0,05$); ** – $P < 0,001$.

Висновки

1. У хворих на дифтерію ротоглотки та лакунарну ангіну, ускладнену паратонзиллярним абсцесом, достовірно зростає кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка, зменшуються ударний об'єм і фракція викиду.

2. У хворих на катаральну та фолікулярну ангіни, ангіну Плаута-Венсана, інфекційний мононуклеоз і епідемічний паротит зміни зазначених показників були не суттєвими і цілком зникали зі зменшенням ознак інтоксикації.

3. Враховуючи отримані результати, метод ехокардіографії можна рекомендувати для широкого застосування з метою встановлення функціонального стану міокарда інфекційних хворих.

Література

1. Бобров В.О., Стаднюк Л.А., Крижанівський В.О. Ехокардіографія. – Київ: Здоров'я, 1997. – 152 с.
2. Фуркало Н.К., Яновский Г.В., Следзевская И.К. Клинико-инструментальная диагностика поражения сердца и венечных сосудов. – Київ: Здоров'я, 1990. – 188 с.
3. Барштейн Ю.А., Кононенко В.В., Боброва И.А. Пораже-

ние миокарда при инфекционных заболеваниях // Укр. кард. журн. – 1996. – № 2. – С. 8-12.

4. Клиника, диагностика дифтерийных миокардитов и принципы их лечения: Методические рекомендации / Возианова Ж.И., Овчаренко П.А., Матяш В.М. и др. – Киев: Полимед, 1993. – 17 с.

5. Пакет прикладных программ Statgraphics на персональном компьютере / Григорьев С.Т., Левандовский В.В., Перфилов А.М. и др. – С.-Пб., 1992. – 105 с.

THE FUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH DIPHTHERIA, ANGINAS, MEASLES, INFECTIONS MONONUCLEOSIS AND EPIDEMIC PAROTITIS ACCORDING TO ECHOCARDIOGRAPHIA

V.D. Moskaliuk, A.M. Sokol, I.M. Khyliko, Ya.V. Venglovskaya

SUMMARY. An echocardiographic examination of patients with diphtheria, anginas, infections mononucleosis and mumps has been conducted. The obtained findings are indicative of considerable deviations on the part of hemodynamics that were most marked with the wide spread form

of tonsil diphtheria, less with localized forms of tonsil diphtheria and lacunar tonsillitis, complicated by a paratonsillar abscess and were manifested by trustworthy changes of the end systolic volume (ESV lv), stroke volume (SV) and output fraction

(OF). The mentioned changes were of short duration and decreased with the disappearance of intoxication signs in patients with catarrhal and follicular tonsillitis, Simanovsky-Vincent's tonsillitis, measles, mononucleosis and mumps infections.

© Волосовець О.П., Прохорова М.П., 2002
УДК 616.233-002-007.271-022-07-08

О.П. Волосовець, М.П. Прохорова

ЛІКУВАННЯ І ДІАГНОСТИКА БРОНХО-ОБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ, АСОЦІЙОВАНОГО З АТИПОВИМИ ЗБУДНИКАМИ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

У результаті обстеження 288 дітей з бронхо-обструктивним синдромом (БОС) виявлено їх високу інфікованість атиповими збудниками (хламідіями, мікоплазмами). У них встановлено імунну недостатність I, II, III ступеня, що потребує корекції імуномодуляторами (манаксом, бронхомуналом П, ехінацеєю, спіруліною, лафероном, тималіном). У таких хворих стійкої ремісії протягом 1 р. можна досягти ще й шляхом призначення макролідів (протягом 14-28 днів) та еубіотиків.

В останні роки у всьому світі відмічається тенденція до зростання захворюваності на бронхіальну астму (БА) та її тяжкості. Особливо помітна ця тенденція у дітей. Уточнення ролі й місця супутніх факторів – як тригерних, так і етіологічних – у виникненні БА має принципове значення для визначення тактики лікування. Найбільш актуальним є вивчення у хворих на БА ролі мікробно-вірусних асоціацій, в яких одним з інфекційних агентів є внутрішньоклітинні збудники (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Встановлено, що внутрішньоклітинні збудники можуть зумовити як дебют хвороби, так і бути причиною її загострення і тяжких варіантів перебігу. Дослідження, проведені у Великобританії та США, виявили статистично достовірне збільшення стероїдозалежних форм БА у хворих, інфікованих *C. pneumoniae*, порівняно з неінфікованими. Після проведення антибактерійної терапії покращується прогноз і знижується стероїдозалежність. Дані літератури [1-5]

свідчать про те, що атипові збудники, з одного боку, змінюють імунну відповідь хворого на БА (як загальний, так і місцевий імунітет), а з другого – сприяють колонізації дихальних шляхів іншими патогенами, що призводить до рецидивування та прогресуючого перебігу.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 288 дітей з БОС віком від 1 до 14 років. Тривалість захворювання була від 2 міс. до 10 років. I групу склали 58 дітей з обструктивним бронхітом (ОБ), II групу – 43 дитини з алергічним бронхітом (АБ), III групу – 128 хворих на БА з легким перебігом (БАЛП), IV групу – 59 дітей із середньотяжким перебігом БА, (БАСТП). На час обстеження всі пацієнти перебували у періоді ремісії. У 77 % дітей виявлено сенсibilізацію до побутових алергенів, у 25 % – до пилок, у 15 % – до епідермальних, у 32 % – до харчових алергенів. Погіршення стану, появу симптомів на фоні гострих респіраторних інфекцій встановлено у 92 % хворих I групи, у 75 % – III групи і у 82 % – IV групи.

Усі діти обстежені на наявність антитіл IgG до *C. pneumoniae* методом імуноферментного аналізу («Organics», Ізраїль), дослідження слизу з ротоглотки здійснювали методом прямої імунофлюоресценції для виявлення антигенів *M. pneumoniae* («Мікопневмо» флюоскрин, Москва), антигенів *C. pneumoniae* («Хламіскан», Москва). Діагностично значущим титром до хламідій вважали 1:8. Усі серопозитивні діти повторно були обстежені через 1 міс. після лікування.

Усім хворим визначали показники клітинного та гуморального імунітету методом непрямой імунофлюоресценції –

диференційні антигени Т-лімфоцитів: CD3, CD4, CD8, CD22, а також чутливість Т-лімфоцитів до імуномодуляторів.

Результати досліджень та їх обговорення

У 64,6 % дітей I групи (ОБ) виявлено антитіла IgG до хламідій, у 16,7 % – антигени хламідій, у 20,8 % – антигени мікоплазми, у 14,6 % – антигени хламідій і мікоплазми. Серед хворих з ОБ віком 1-6 років (33 дитини) у 15,2 % виявлено імунну недостатність I, у 75,8 % – II, у 9,1 % – III ступеня; серед 25 дітей віком 7-14 років у 16,0 % встановлено імунну недостатність I, у 80 % – II, у 4 % – III ступеня. При вивченні показників клітинного імунітету (табл. 1) встановлено достовірне зниження рівня CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ лімфоцитів.

З боку гуморального імунітету виявлено виражену дисгаммаглобулінемію у дітей 1-6 р. з підвищенням концентрації IgA, зниженням вмісту IgG та

IgM. У дітей віком 7-14 років концентрація IgM зростала не достовірно, але суттєво знижувався рівень IgG та IgA.

Усім серопозитивним дітям призначали макроліди (роваміцин, макропен, сумамед) та еубіотики (лінекс, ацидофілус, біфі-форм). У групі дітей з ОБ виявлено високу ефективність котячого кігтя (монакс) (у 76,6 %), бронхомуналу П (у 71,6 %), спіруліни (у 70,0 %), тималіну, тимогену (у 63,3 %), ехінацеї і лаферону (у 53,3 %).

При імунній недостатності I ступеня призначали манакс, II ступеня – манакс, бронхомунал П, III ступеня – манакс, бронхомунал П, спіруліну, тимоген чи тималін.

Після лікування в 1-й групі достовірно зростає вміст CD3, CD4, CD8, CD22; з боку гуморального імунітету – концентрація IgG, IgA, IgM ($P < 0,01$).

У 2-й групі дітей з ОБ достовірно підвищувався вміст CD3, CD4, CD8, CD22, співвідношення CD4/CD8, а також рівень IgG, IgA, IgM (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень клітинного і гуморального імунітету у дітей з обструктивним бронхітом ($M \pm m$)

Показник	1-6 років					7-14 років				
	Здорові діти, n=30	До лікування, n=33	Після лікування, n=20	P ₁	P ₂	Здорові діти, n=30	До лікування, n=25	Після лікування, n=20	P ₁	P ₂
CD3, %	51,20±1,07	31,33±2,43	66,05±0,48	<0,001	<0,001	52,34±1,50	33,84±2,58	61,30±0,98	<0,001	<0,001
CD4, %	29,30±1,30	17,79±1,59	38,50±0,33	<0,001	<0,001	33,60±1,20	18,24±1,81	44,20±0,55	<0,001	<0,001
CD8, %	20,30±2,90	16,09±1,74	29,60±0,27	>0,05	<0,001	44,20±2,40	19,48±1,51	30,20±0,36	<0,001	<0,001
CD4/CD8	1,44±0,44	1,30±0,16	1,30±0,01	>0,05	>0,05	0,76±0,50	1,14±0,13	1,46±0,01	>0,05	<0,02
CD22, %	27,96±1,70	23,79±0,94	25,10±0,46	<0,01	<0,05	21,64±0,50	29,84±0,94	30,85±0,74	<0,001	<0,02
IgA, г/л	0,62±0,02	1,01±0,08	1,79±0,05	<0,001	<0,01	2,10±0,20	1,21±0,09	2,06±0,03	<0,001	<0,001
IgM, г/л	0,99±0,04	0,72±0,03	1,31±0,03	<0,001	<0,01	0,67±0,80	0,83±0,05	1,45±0,03	>0,05	<0,001
IgG, г/л	8,34±0,18	7,22±0,28	11,52±1,25	<0,001	<0,01	12,10±1,10	7,28±0,28	14,05±0,23	<0,001	<0,002

Примітки (тут і далі): P₁ – достовірність різниці відносно здорових дітей;

P₂ – значень після лікування порівняно з цифрами до лікування.

Таблиця 2

Рівень клітинного і гуморального імунітету у дітей з алергічним бронхітом ($M \pm m$)

Показник	1-6 років					7-14 років				
	Здорові діти, n=30	До лікування, n=22	Після лікування, n=20	P ₁	P ₂	Здорові діти, n=30	До лікування, n=21	Після лікування, n=20	P ₁	P ₂
CD3, %	51,20±1,07	32,00±3,32	64,65±0,44	<0,001	<0,001	52,34±1,50	28,29±1,69	59,85±0,85	<0,001	<0,001
CD4, %	29,30±1,30	16,27±1,72	37,45±0,47	<0,001	<0,001	33,60±1,20	14,86±1,61	44,35±0,63	<0,001	<0,001
CD8, %	20,30±2,90	16,09±2,56	37,45±0,47	>0,05	<0,001	44,20±2,40	13,81±1,38	30,15±0,40	<0,001	<0,001
CD4/CD8	1,44±0,44	1,63±0,34	1,38±0,01	>0,05	>0,05	0,76±0,50	1,51±0,29	1,47±0,01	>0,05	>0,05
CD22, %	27,96±1,70	24,23±1,21	24,55±0,42	<0,01	>0,05	21,64±0,50	21,48±0,84	29,55±0,78	>0,05	<0,001
IgA, г/л	0,62±0,02	1,07±0,10	1,18±0,03	<0,001	>0,05	2,10±0,20	1,18±0,07	2,00±0,03	<0,001	<0,001
IgM, г/л	0,99±0,04	0,73±0,05	1,05±0,03	<0,001	<0,001	0,67±0,80	0,86±0,05	1,43±0,03	>0,05	<0,001
IgG, г/л	8,34±0,18	7,72±0,44	10,55±0,33	>0,05	<0,001	12,10±1,10	7,34±0,31	14,04±0,20	<0,001	<0,001

З АБ було обстежено 43 дітей (22 хворих віком 1-6 років – 1-а група і 21 – віком 7-14 років – 2-а група). У 1-й групі дітей з АБ виявлено достовірне зниження вмісту CD3, CD4, CD8, CD22, а також концентрації IgG, IgM і достовірне підвищення концентрації IgA.

У 2-й групі пацієнтів з АБ достовірно знижувався вміст CD3, CD4, CD8, а також концентрація IgG та IgA (табл. 3).

У дітей з АБ виявлено високу чутливість Т-лімфоцитів до котячого кігтю (манакс) (у 83,3 %), тималіну (70,0 %), бронхомуналу П (78,3 %), ехінацеї (66,6 %), ербісолу (53,3 %), лаферону (58,3 %), антиоксу (50,0 %), тимогену (50,0 %), спіруліни (45,0 %), фітовіту (40,0 %), вобензиму (36,6 %).

Після лікування у 1-й групі пацієнтів з АБ достовірно підвищувався рівень CD3, CD4 і концентрація в сироватці крові IgG та IgM (табл. 2).

У 69,4 % хворих на АБ виявлені антитіла IgG до хламідій, у 12,2 % – антигени хламідій, у 26,5 %

– антигени мікоплазми, а у 18,4 % – антигени мікоплазми і хламідій. У 22,7 % хворих 1-ї групи встановлено I ступінь імунної недостатності, у 59,1 % – II ступінь, у 18,2 % – III ступінь. I ступінь імунної недостатності діагностовано у 9,5 % дітей 2-ї групи з АБ, II ступінь – у 61,9 %, III ступінь – у 28,6 % пацієнтів. Серопозитивним хворим призначали макроліди, еубіотики, імуномодулятори, до яких виявлено високу чутливість.

Було обстежено 63 хворих на БАЛП у віці 1-6 років (1-а група) і 65 осіб віком 7-14 років (2-а група). У 1-й групі I ступінь імунної недостатності виявлено у 33,3 % дітей, II – у 57,2 %, III – у 9,5 %. У 20,0 % пацієнтів 2-ї групи виявлено I ступінь імунної недостатності, у 58,5 % – II, у 21,5 % – III ступінь.

У 37,0 % дітей з БАЛП виявлено IgG до хламідій, у 33,3 % – антигени хламідій, у 44,4 % – антигени мікоплазми, у 22,3 % – антигени хламідій і мікоплазми.

У 1-й групі осіб з БАЛП (табл. 3) відмічено достовірне зниження вмісту CD3, CD4, CD8; CD4/CD8,

Таблиця 3

Рівень клітинного і гуморального імунітету у дітей з БАЛП ($M \pm m$)

Показник	1-6 років					7-14 років				
	Здорові діти, n=30	До лікування, n=63	Після лікування, n=63	P ₁	P ₂	Здорові діти, n=30	До лікування, n=65	Після лікування, n=20	P ₁	P ₂
CD3, %	51,20±1,07	31,87±1,61	64,55±0,47	<0,001	<0,001	52,34±1,50	34,58±2,13	56,25±0,80	<0,001	<0,001
CD4, %	29,30±1,30	19,97±1,34	37,95±0,34	<0,001	<0,001	33,60±1,20	18,92±1,64	38,95±0,86	<0,001	<0,001
CD8, %	20,30±2,90	15,22±1,11	27,50±0,48	<0,001	<0,001	44,20±2,40	18,88±1,57	27,85±0,57	<0,001	<0,001
CD4/CD8	1,44±0,44	1,99±0,23	1,38±0,02	<0,01	<0,05	0,76±0,50	1,13±0,14	1,40±0,01	>0,05	<0,05
CD22, %	27,96±1,70	23,34±0,68	24,70±0,38	<0,05	>0,05	21,64±0,50	23,24±0,68	24,70±0,38	>0,05	<0,05
IgA, г/л	0,62±0,02	0,72±0,03	1,45±0,04	<0,001	<0,05	2,10±0,20	1,29±0,05	1,92±0,06	<0,001	<0,001
IgM, г/л	0,99±0,04	0,95±0,06	1,18±0,03	>0,05	<0,001	0,67±0,80	0,84±0,03	1,34±0,05	>0,05	<0,001
IgG, г/л	8,34±0,18	7,25±0,23	11,57±0,17	<0,001	<0,001	12,10±1,10	8,07±0,21	12,91±0,29	<0,001	<0,001

Таблиця 4

Рівень клітинного і гуморального імунітету у дітей з БАСВ ($M \pm m$)

Показник	1-6 років					7-14 років				
	Здорові діти, n=30	До лікування, n=21	Після лікування, n=21	P ₁	P ₂	Здорові діти, n=30	До лікування, n=38	Після лікування, n=38	P ₁	P ₂
CD3, %	51,20±1,07	30,10±2,42	65,20±0,53	<0,001	<0,001	52,34±1,50	34,58±2,13	56,25±0,80	<0,001	<0,001
CD4, %	29,30±1,30	16,95±2,38	38,15±0,57	<0,001	<0,001	33,60±1,20	18,92±1,64	38,95±0,86	<0,001	<0,001
CD8, %	20,30±2,90	15,89±2,02	27,35±0,38	<0,001	<0,001	44,20±2,40	18,88±1,57	27,85±0,57	<0,001	<0,001
CD4/CD8	1,44±0,44	1,04±0,17	1,39±0,01	>0,05	<0,001	0,76±0,50	1,13±0,14	1,40±0,01	>0,05	<0,05
CD22, %	27,96±1,70	23,19±1,15	25,10±0,44	<0,001	<0,01	21,64±0,50	26,34±0,96	24,70±0,38	<0,01	<0,05
IgA, г/л	0,62±0,02	1,01±0,09	1,75±0,07	<0,001	<0,001	2,10±0,20	1,20±0,08	1,99±0,04	<0,001	<0,001
IgM, г/л	0,99±0,04	0,72±0,05	1,04±0,04	<0,001	<0,001	0,67±0,80	0,93±0,05	1,11±0,03	>0,05	<0,01
IgG, г/л	8,34±0,18	7,35±0,34	10,24±0,31	<0,01	<0,001	12,10±1,10	8,77±0,31	11,08±0,57	<0,001	<0,001

CD22. З боку гуморального імунітету відзначено дисгаммаглобулінемію зі зниженням концентрації IgG і суттєве підвищення IgA.

У 2-й групі пацієнтів з БАЛП достовірно знижувався вміст CD3, CD4, CD8, зростало співвідношення CD4/CD8 і рівень CD22. При вивченні гуморального імунітету також відмічено дисгаммаглобулінемію зі зниженням концентрації IgG і підвищенням концентрації IgM.

У 83,5 % таких хворих виявлено високу чутливість Т-лімфоцитів до котячого кігтя, у 72,5 % – до бронхомуналу П, у 62,5 % – до тимогену й спіруліни, у 58,7 % – до тималіну, у 53,7 % – до ехінацеї, у 50,0 % – до лаферону, у 45,0 % – до ербісолу.

При імунній недостатності I ступеня призначали котячий кіготь, при II ступені – котячий кіготь і бронхомунал П, при III ступені – котячий кіготь, бронхомунал П і тимоген або спіруліну.

Після лікування в 1-й групі дітей з БАЛП достовірно підвищувався вміст CD3, CD4, CD8, а співвідношення CD4/CD8 дещо знижувалося. З боку гуморального імунітету відмічено достовірне підвищення концентрації IgG, IgA, IgM.

У 2-й групі хворих з БАЛП суттєво зростав вміст CD3, CD4, CD8, співвідношення CD4/CD8, а також концентрація в сироватці крові IgG, IgA, IgM.

Серопозитивні діти були обстежені через 1 міс. після лікування на наявність антитіл IgG до хламідій та антигенів хламідій і мікоплазми. Усі результати були від'ємними.

Обстежено 21 пацієнта віком 1-6 років з БАСВ (1-а група) і 38 дітей віком 7-14 років (2-а група). У 19,0 % хворих 1-ї групи виявлено I ступінь імунної недостатності, у 66,7 % – II ступеня, у 14,3 % – III ступеня. У 23,7 % осіб 2-ї групи виявлено I ступінь імунної недостатності, у 60,5 % – II ступінь, у 15,8 % – III ступінь. У 36 % хворих з БАСВ виявлені антигени хламідій, у 44 % – антигени мікоплазми, у 20 % антигени хламідій і мікоплазми. Усім серопозитивним дітям призначали макроліди протягом 14-21 дня, еубіотики, імуномодулятори.

У 1-й групі дітей з БАСВ достовірно знижувався вміст CD3, CD4, CD8, індекс CD4/CD8, CD22. У них також розвивалась дисгаммаглобулінемія зі зниженням концентрації в сироватці крові IgG, IgM і підвищенням IgA.

У 2-й групі таких пацієнтів також суттєво знижувався вміст CD3, CD4, CD8, але зростав рівень CD22. При вивченні гуморального імунітету виявлено зниження концентрації IgG та IgA (табл. 4).

У 88 % дітей з БАСВ встановлено високу чутливість до котячого кігтя, у 66,3 % – до бронхомуналу П, у 63,0 % – до тимогену, у 61,0 % – до ла-

ферону та ехінацеї, у 54,7 % – до спіруліни і 48,4 % – до ербісолу.

Дітям з I ступенем імунної недостатності призначали котячий кіготь, з II ступенем – котячий кіготь і бронхомунал П, з III ступенем – котячий кіготь, бронхомунал П і тимоген або лаферон чи ехінацею.

Після лікування у 1-й групі хворих з БАСВ суттєво підвищувався рівень CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD22. З боку гуморального імунітету достовірно зростала концентрація IgG, IgA, IgM.

У 2-й групі хворих з БАСВ достовірно зростав вміст CD3, CD4, CD8, співвідношення CD4/CD8 і концентрація IgG, IgA, IgM.

Висновки

1. У дітей з БОС виявлено високу інфікованість атипovими збудниками (хламідіями, мікоплазмами).

2. У таких дітей розвивається імунна недостатність I, II, III ступеня, що потребує корекції імуномодуляторами (манаксом, бронхомуналом П, ехінацеєю, спіруліною, лафероном, тималіном).

3. Крім імуномодуляторів хворим з БОС, у яких виявлена інфікованість атипovими збудниками, необхідно призначати макроліди (протягом 14-28 днів) та еубіотики. Після такого курсу лікування настає стійка ремісія протягом року.

Література

1. Гаращенко Т.И. Обоснование применения бактериальных иммуномодуляторов для профилактики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей // Украинський медичний часопис. – 1999. – № 1. – С. 27-31.
2. Базыка Д.А., Клименко В.И., Прилуцкий А.С. Манакс – новый естественный иммуномодулятор: опыт применения в клинической иммунологии, гематологии, при вирусных инфекциях, в кардиологии и гинекологии // Там само. – 1999. – № 1. – С. 129-138.
3. Кузьменко Л.Г., Соколов И.В., Капустин И.В., Алешкин В.А. Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителями микоплазмоза, пневмоцистоза, хламидиоза // Педиатрия. – 1999. – № 1. – С. 15-21.
4. Маркова Т.П., Чувиров. Д.Г., Гаращенко Т.И. Применение и механизм действия бронхомунала в группе длительно и часто болеющих детей // Иммунология. – 1999. – № 6. – С. 49-51.
5. Титов Л.П., Кирильчик Е.Ю. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей с сопутствующей аллергической патологией // Там же. – 2000. – № 3. – С. 29-31.

THE TREATMENT AND DIAGNOSIS OF BRONCHIOOBSTRUCTIV SYNDROME ASSOCIATED WITH ATYPICAL GERM

O.P. Volosovetz, M.P. Prochorova

SUMMARY. The high rate of atypical infection (chlamidia, mycoplasma) was defined as a result of 288 children with bronchial obstructive synd-

rome examination. Immune insufficiency of the 1st, 2nd and 3rd stage was confirmed in the children that must be corrected by immunostimulators (manax, bronchomunal P, Echinacea, spirulina, laferon, thymalin). Stable remission up to 1 year in such patients could be reached by macrolid (during 14-28 days) and eubiotics application.

© Гайдей В.Р., 2002

УДК 616.98:578.832-084:615.275.4

В.Р. Гайдей

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ, ЯКІ ЧАСТО І ТРИВАЛО ХВОРІЮТЬ

Одеський державний медичний університет

У 110 дітей, які часто і тривало хворіють (ЧТХД), для профілактики гострих респіраторних інфекцій використовувались рослинні імунокоректори імунал і «Джерело». Встановлено, що під впливом цих препаратів зростає концентрація імуноглобулінів А і G, Т-клітин, а також активується фагоцитоз. У групі пацієнтів, які імунокоректорів не отримували, зміни імунологічних показників були не суттєвими, а рецидиви ГРВІ – частішими.

Кожна 4-6-та дитина часто і тривало хворіє. У структурі захворюваності ЧТХД на першому місці перебувають хвороби органів дихання. Перенесені ГРВІ й гострі пневмонії сприяють розвитку вторинної імунної недостатності, яка вимагає призначення імунокоригувальної терапії. В останні роки у нас в якості імуностимуляторів стали використовувати імунал і «Джерело» [1-3].

Ці препарати викликають багатокomпонентну захисну реакцію, активно стимулюють функцію клітинних і гуморальних факторів імунітету.

Імунал – імуностимулятор рослинного походження. Імуностимулювальний ефект проявляється в активації захисних реакцій щодо збудників інфекцій дихальних шляхів. Профілактичне використання препарату знижує ймовірність виникнення і тяжкість перебігу застудних захворювань в осінньо-зимовий період. Його противірусна дія

зумовлена наявністю в його складі цикорієвої кислоти [4].

Рослинний концентрат «Джерело» також має імуномодулювальну, протизапальну й противірусну дію. Його можна вживати регулярно, щоб зміцнити імунну систему, збільшити опірність організму до гострих вірусних інфекцій. Це один з найкращих активаторів імунної системи. Стимулює утворення, дозрівання, мобілізацію, агресивність білих кров'яних тілець, а також інші захисні механізми організму, спрямовані проти вірусів та інших патогенних елементів, сприяє виведенню їх з організму.

Метою дослідження була оцінка ефективності імуналу й «Джерела» у 110 дітей, які часто переносять гострі респіраторні вірусні хвороби, віком від 3 до 6 років.

Матеріали і методи

Усіх дітей було розподілено на три групи: I (54 дитини з ГРВІ, ускладненою гострим ларинготрахеїтом) – у якій поряд з традиційною терапією призначали імунал; II (46 дітей, у яких ГРВІ перебігала у формі гострого ринофарингіту) – отримувала «Джерело»; III (контрольна) – 50 дітей, які імунокоректорів не отримували.

Дітям від 3 до 6 років призначали по 5-10 крапель імуналу тричі на день. Рекомендована тривалість одного курсу лікування – не більше 8 тижнів. Рослинний концентрат «Дже-

рело» призначали за 20 хв до їди 3 рази на день, кількість крапель залежно від віку дитини.

Крім клінічних і звичайних лабораторних методів дослідження, використовували ще й комплексну оцінку імунологічних показників. У динаміці недуги визначали: вміст сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G за методикою Мансіні до і після першого курсу профілактики, кількість Т- і В-лімфоцитів за методом розеткоутворення. Функціональний стан нейтрофілів оцінювали за реакцією відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест).

Результати досліджень та їх обговорення

Терапія дітей, які часто й тривало хворіють, з використанням імуналу і рослинного концентрату «Джерело» сприяла швидкому зникненню клінічних проявів недуги.

Зважаючи на те, що у більшості пацієнтів недуга перебігала без значного підвищення температури, ми проаналізували ефект імуналу та «Джерела» залежно від гостроти хвороби, критерієм якої вибрали температурну реакцію та показники ШОЕ. Лікувальну ефективність імуналу та рослинного концентрату «Джерело» зареєстровано в обох групах хворих. Так, тривалість гарячки у дітей із субфебрильною температурою при базовому лікуванні становила $2,6 \pm 0,7$ дня, при лікуванні імуналом і «Джерелом» – $1,2 \pm 0,3$ і $1,4 \pm 0,2$ дня відповідно ($P < 0,005$), а у дітей з високою температурою – відповідно $6,4 \pm 0,3$ проти $3,7 \pm 0,4$ і $3,5 \pm 0,6$ дня ($P < 0,05$). Подібним чином скорочува-

лись тривалість кашлю й наявність хрипів.

Включення імуналу та «Джерела» до терапії значно підсилювало протизапальну дію лікування, про що свідчать показники ШОЕ ($6,7 \pm 0,5$ і $6,4 \pm 0,3$ проти $12,7 \pm 1,3$ мм/год у контролі, $P < 0,001$), кількість еозинофілів ($2,4 \pm 0,5$ і $2,1 \pm 0,4$ проти $3,1 \pm 0,3$ %, $P > 0,05$), базофілів ($0,6 \pm 0,2$ і $0,7 \pm 0,3$ проти $0,9 \pm 0,1$ %, $P > 0,05$). Достовірних змін у кількості лімфоцитів не відмічалось як у динаміці хвороби, так і між групами пацієнтів.

Зазначимо, що у більшості дітей не спостерігалося вираженої лейкоцитарної реакції ($6,4 \pm 0,2$ Г/л), що можна розцінювати як нездатність організму адекватно реагувати на інфекцію і, на наш погляд, є одним з проявів недостатності імунної системи. Крім того, у них достовірно швидше відновлювався апетит, нормальний колір шкірних покривів, підвищувалась активність, покращився сон, емоційний стан.

Аналіз показників, які характеризують стан імунної системи, дозволяє зробити висновок, що основною мішенню для прояву імуномодулювальних властивостей імуналу та «Джерела» є фагоцитуючі клітини. У дітей всіх трьох груп після проведеної терапії (табл. 1) відзначалось достовірне зниження вмісту IgM (у першій $1,71 \pm 0,12$, у другій – $1,91 \pm 0,11$ і в третій – $1,11 \pm 0,14$ г/л, $P < 0,05$) і підвищення IgG (відповідно $9,92 \pm 0,52$, $8,60 \pm 0,32$ і $7,83 \pm 0,28$ г/л, $P < 0,05$), у другій групі – також підвищення рівня IgA.

Абсолютне число Т-лімфоцитів достовірно зросло тільки у дітей І групи (до лікування $1,70 \pm 0,08$,

Таблиця 1

Показники імунного гомеостазу у ЧТХД після проведеної терапії

Показник	I група (n=54)	II група (n=46)	Контроль (n=50)
IgA, г/л	1,12±0,12	1,60±0,10	1,20±0,15
IgM, г/л	1,71±0,12	1,91±0,11	1,11±0,14
IgG, г/л	9,92±0,52	8,60±0,32	7,83±0,28
T-лімфоцити, тис./мкл	2,00±0,08	1,40±0,07	1,20±0,20
T-лімфоцити, %	48,00±1,23	50,20±1,10	46,10±1,64
T-хелпери, %	20,20±1,20	21,10±1,17	19,24±1,86
T-супресори, %	10,03±1,11	9,02±1,07	8,06±1,34
B-лімфоцити, тис./мкл	0,80±0,04	1,00±0,05	0,50±0,06
B-лімфоцити, %	10,10±1,20	11,60±1,34	8,24±1,20
Лейкоцити, тис./мкл	8,02±0,11	9,04±0,13	7,01±0,12
Лімфоцити, тис./мкл	1,82±0,12	1,78±0,10	1,80±0,10
Лімфоцити, %	29,10±1,20	28,10±1,10	30,10±1,92
НСТ-тест, %	8,90±0,87	7,80±1,20	8,10±1,12
Ф, %	40,00±0,77	41,20±0,74	39,40±0,89
ЦІК, од.	24,4±3,2	23,2±3,4	31,6±1,5

після – $2,00 \pm 0,08$, $P < 0,01$), у II і III групах вміст Т-лімфоцитів мав тенденцію до підвищення. Дослідження стану нейтрофілів показало зниження спонтанного НСТ-тесту після лікування у всіх трьох групах (відповідно $8,90 \pm 0,87$, $7,80 \pm 1,20$ і $8,10 \pm 1,12$, $P < 0,01-0,001$) і підвищення числа нейтрофілів, здатних до завершення фагоцитозу, у I і II групах ($40,00 \pm 0,77$, $41,20 \pm 0,74$, $P < 0,001$). Разом зі швидшим зникненням клінічних симптомів у дітей при терапії імуналом і рослинним концентратом «Джерело», цей факт можна розцінювати як свідчення нормалізації функціональної активності фагоцитуючих клітин за рахунок ефективнішого вилучення патогенних агентів уже в перші дні лікування. На користь зазначеного свідчать експерименти, що продемонстрували підвищення в 10 разів бактерицидності фагоцитуючих клітин вже через 5 год після застосування ехінацеї. Ефективнішому пригніченню інфекційного процесу може сприяти й наявність в ехінацеї речовин, що здатні безпосередньо пригнічувати вірулентність вірусів і бактерій. Описані зміни функціонального стану фагоцитуючих клітин збігаються із значним збільшенням їх кількості після закінчення курсу лікування. Позитивна дія імуналу та «Джерела» проявляється також у зниженні рівня ЦІК (відповідно $24,4 \pm 3,2$ і $23,2 \pm 3,4$ проти $31,6 \pm 1,5$ од. опт. щільності у контролі ($P < 0,05$)). Імунал та «Джерело» добре переносяться дітьми без розвитку будь-яких побічних явищ.

Катамнестичні спостереження за дітьми протягом 6 міс. показали, що в I групі у 7 (17 %) дітей респіраторні хвороби виникали двічі-тричі на рік. Необхідно відзначити, що у 6 з них були аденоїди II ступеня. У II групі 8 (17 %) дітей двічі хворіли на ГРВІ, але на відміну від попередніх разів обструктивний синдром не розвинувся. У решти дітей цієї групи випадків ГРВІ не було. У III групі випадків захворювання було значно більше – 20 (40 %) дітей перенесли від 3 до 4 гострих респіраторних захворювань, хоча у них зменшилась середня тривалість недуги на 3,5 дня ($P < 0,05$).

Таким чином, у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні вірусні інфекції, достовірно підвищення IgA та IgG в сироватці крові, фагоцитозу, вмісту Т-лімфоцитів досягалось призначенням імунокоректорів рослинного походження. У дітей, яким імунокоректорів не призначали, імунна реактивність не змінювалась. Клінічно це проявлялось розвит-

ком респіраторних захворювань в більш ранньому періоді після реабілітації. При застосуванні у схемі лікування ЧТХ дітей, хворих на ГРВІ, імуналу та «Джерела» спостерігається суттєве скорочення тривалості гарячки й кашлю. У них швидше поліпшується апетит, підвищується активність і нормалізується колір шкірних покривів. Імунал і «Джерело» підвищують бактерицидну активність нейтрофілів у НСТ-тесті. При цьому ці клітини мають високу резервну бактерицидність, а їх кількість значно зростає. Це дозволяє розцінювати зміни активності фагоцитуючих клітин як один з важливих механізмів лікувальної ефективності імуналу та «Джерела», що, поряд із санацією хронічних вогнищ інфекції, дозволяє рекомендувати їх для включення до комплексу реабілітаційних заходів.

Література

1. Алехин Е.К. Сочетание иммуномодуляторов как метод повышения их эффективности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Л., 1995. – 32 с.
2. Приступнюк О.М., Більська І.А. // Матеріали I Нац. з'їзду фармакологів України. – Полтава, 1995. – С. 140.
3. Томілін С.А. Лікарські рослини в терапевтичній практиці. – Київ: Держмедвидав, 1995. – 172 с.
4. Черток Е.Д. Диспансеризация и этапная реабилитация часто болеющих детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 1992. – 14 с.

APPLYING OF PHYTO-ORIGIN MEDICINES FOR PROPHYLAXIS OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN OFTEN AND LONG-TERM ILL CHILDREN

V.R. Haidey

SUMMARY. In 110 children the immunocorrectors were used for prophylaxis of acute respiratory diseases. It was shown, that concentration of immunoglobulins A and G, T-cells, increasing of phagocytosis occurred due to influence of the immunocorrectors of herbal origin. The less changes were found in the children without administration of the immunocorrectors. Clinically it was manifested by appearance of respiratory diseases in earlier period after rehabilitation.

І.П. Колеснікова

СТАН ПРОТИПАРОТИТНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ м. ХАРКОВА

Харківський державний медичний університет

Вивчено напруженість імунітету до вірусу епідемічного паротиту у 200 осіб різних вікових груп. Мінімальна питома вага сприйнятливих до паротитної інфекції зареєстрована серед 7-річних дітей – 35,8 %, а максимальною кількістю неімунних була у групі 12-річних дітей – 46,9 %. Велика питома вага серонегативних та осіб з незахисним рівнем специфічних антитіл свідчить про низьку імуногенність вакцини, яку використовували для щеплення. Питома вага дітей із середнім рівнем протипаротитних антитіл склала 13,0 %. У високих титрах антитіла до вірусу паротиту визначалися у 45,0 % обстежених дітей, з яких 6,7 % перехворіли на епідемічний паротит, а 74,4 % перебували в епідемічних осередках зі значною кількістю хворих на паротитну інфекцію.

Ефективність масової вакцинопрофілактики респіраторних інфекцій обумовлюється, головним чином, двома факторами: рівнем охоплення щепленнями та якістю вакцинного препарату. Контроль за ними є одним з розділів епідеміологічного нагляду за інфекціями, керованими засобами специфічної імунoproфілактики. До нього входить, зокрема, вибіркове серологічне обстеження контингенту осіб, що були щеплені. Дослідження рівня імунітету в різних вікових групах раніше щеплених осіб необхідно проводити для об'єктивної оцінки ефективності здійснюваної вакцинопрофілактики, а також для своєчасного виявлення змін в імуноструктурі населення, які, в свою чергу, можуть призвести до змін у віковій структурі захворюваності.

На жаль, до вітчизняної системи імунологічного моніторингу населення на сучасному етапі не входить вивчення напруженості протипаротитного імунітету.

Плановий імунологічний моніторинг стану популяційного протипаротитного імунітету протягом останніх 15 років, за даними літератури, проводиться лише у Великобританії та Уельсі [1].

Імунологічний контроль за епідпоказаннями, який передбачає оцінку стану захищеності осіб, що контактували з джерелом збудника в епідеміч-

них осередках паротиту, проводився в Росії наприкінці 90-х рр. При серологічному обстеженні 1104 щеплених школярів було виявлено 31,6 % серонегативних осіб та 20,9 % дітей з низькими (незахисними) титрами антитіл проти вірусу епідемічного паротиту. А з 557 учнів, обстежених у 50 осередках паротитної інфекції протягом 3-5 днів після виявлення першого випадку захворювання, питома вага осіб із захисними титрами антитіл склала лише 39,9 % [2].

Враховуючи той факт, що в Україні впродовж багатьох років для специфічної профілактики епідемічного паротиту використовується російська вакцина, оцінка стану протипаротитного імунітету дитячого населення є досить актуальною.

Матеріали і методи

У грудні 2001–січні 2002 рр. проведено вивчення імунної структури дитячого населення м. Харкова щодо вірусу епідемічного паротиту. Напруженість протипаротитного імунітету було досліджено у 200 осіб: 49 дітей 6 років, 53 дітей 7 років, 49 дітей 12 років та 49 дітей 14 років. Усі обстежені діти були раніше імунізовані проти епідемічного паротиту живою вакциною російського виробництва зі штаму Ленінград-3 згідно з Календарем профілактичних щеплень.

Рівень специфічних антитіл у крові всіх обстежених визначали за допомогою імуноферментної тест-системи «Паротит-скрин». Проби сироваток крові досліджували у розведеннях від 1:100 до 1:3200. Осіб, які мали антитіла до вірусу епідемічного паротиту у титрах нижчих за 1:100, вважали серонегативними. Титр антитіл 1:100 розцінювали як низький, такий, що не забезпечує захисту від захворювання. Рівень специфічних антитіл, який визначався у розведеннях 1:200–1:400, вважали середнім, а у розведеннях 1:800–1:3200 – високим.

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження стану активного штучного імунітету проти збудника паротитної інфекції у дітей м. Харкова дозволило виявити серед них 13,5 % серонегативних та 28,5 % осіб з низьким рівнем

протипаротитного імунітету, тобто сприйнятливими до вірусу епідемічного паротиту були 42,0 % обстежених. Середній рівень напруженості імунітету зареєстровано у 13,0 % дітей, а високі титри специфічних антитіл визначили у 45,0 % обстежених. Показник середньої геометричної титрів антитіл (СГТ) дорівнював $7,54 \log_2$ (табл. 1).

Вивчення напруженості протипаротитного імунітету 6-річних дітей показало, що не імунними до вірусу епідемічного паротиту були 42,8 % першокласників: 8,2 % серонегативних і 34,7 % осіб з низькими титрами антитіл. Кількість несприйнятливих до цієї інфекції 6-річних дітей становила 57,1 %. Питома вага осіб із середнім рівнем антитіл до вірусу епідемічного паротиту у цій віковій групі дорівнювала лише 16,3 %, причому більшість дітей мала антитіла у розведенні 1:200 – 12,2 %. У 20 дітей 6-річного віку (40,8 %) зареєстровано високі титри специфічних антитіл: у 10 з них в розведенні 1:800 (20,4 %), у 9 – 1:1600 (18,4 %) та в 1 дитини – 1:3200 (2,1 %). Значення середньої геометричної титрів антитіл дорівнювало $7,75 \log_2$.

Результати серологічного обстеження 7-річних дітей свідчать, що частка серонегативних другокласників була майже вдвічі більшою порівняно з групою учнів перших класів і становила 15,1 %, а питома вага 7-річних дітей з низьким, незахисним титром специфічних антитіл дорівнювала 20,7 %. Таким чином, кількість сприйнятливих до вірусу епідемічного паротиту в даній досліджуваній групі складала 35,8 %. Середні титри антитіл зареєстровано у 22,6 % обстежених другокласників, що лише на 6,3 % перевищувало показник групи дітей 6-річного віку, і ця різниця не була достовірною. Однаковим з попередньою досліджуваною групою було й співвідношення осіб з антитілами у титрі 1:200 та 1:400 – перших було втричі більше. Питома вага 7-річних дітей зі специфічними антитілами у розведенні сироваток крові 1:800, 1:1600 і 1:3200

складала відповідно 16,9, 20,7 і 3,8 % (табл. 1). Отже, чисельність осіб з високими титрами протипаротитних антитіл у групі 7-річних дітей дорівнювала 41,5 % і також достовірно не відрізнялася від подібного показника попередньої вікової групи. Середня геометрична титрів антитіл була в межах $7,44 \log_2$.

Аналіз протипаротитного імунітету в групі дітей 12 років дозволив встановити, що 46,9 % обстежених були сприйнятливими до вірусу епідемічного паротиту, причому якщо питома вага серонегативних майже не відрізнялася від показника попередньої досліджуваної групи і складала 14,3 %, то частка 12-річних дітей з низьким, тобто незахисним, титром була на 12 % більшою. Треба відзначити суттєве зменшення кількості осіб із середніми титрами антитіл – вона була в межах 10,2 %, що у 2,2 разу менше, ніж серед учнів 7 років. Слід зазначити, що співвідношення осіб з антитілами у титрі 1:200 та 1:400 було значнішим порівняно з групою другокласників і дорівнювало 4. А от чисельність осіб з високим рівнем напруженості імунітету в досліджуваній групі не відрізнялася від попередньої вікової групи обстежених – їх зареєстровано 42,9 %. У більшості з цих дітей (22,4 %) антитіла до вірусу паротиту визначалися у розведенні сироватки крові 1:1600. Крім того, порівняно з другокласниками, осіб зі специфічними антитілами в титрі 1:3200 серед учнів 7 класів виявлено вдвічі більше. Саме тому значення показника СГТ не відрізнялося від попередньої вікової групи обстежених і становило $7,44 \log_2$.

При обстеженні 14-річних школярів виявлено 42,9 % незахищених від паротитної інфекції осіб. Частка серонегативних і дітей з низьким титром антитіл дорівнювала відповідно 16,3 та 26,5 % і достовірно не відрізнялася від показників двох попередніх вікових груп. Мінімальною серед усіх 200 обстежених дітей була кількість дев'ятикласників із

Таблиця 1

Напруженість імунітету проти вірусу епідемічного паротиту у різних вікових групах

Вікова група, років	n	Титри протипаротитних антитіл													
		відсутні		низькі		середні				високі титри					
		<1:100		1:100		1:200		1:400		1:800		1:1600		1:3200	
		n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m
6	49	4	8,2±3,9	17	34,7±6,8	6	12,2±4,7	2	4,1±2,8	10	20,4±5,8	9	18,4±5,5	1	2,1±2,0
7	53	8	15,1±4,9	11	20,7±5,6	9	16,9±5,2	3	5,6±3,2	9	16,9±5,2	11	20,7±5,6	2	3,8±2,6
12	49	7	14,3±4,9	16	32,6±6,7	4	8,2±3,9	1	2,0±2,0	7	14,3±4,9	11	22,4±5,9	3	6,1±3,4
14	49	8	16,3±5,3	13	26,5±6,3	1	2,0±2,0	–	–	12	24,5±6,1	13	26,5±6,3	2	4,1±2,8
Разом	200	27	13,5±2,4	57	28,5±3,2	20	10,0±2,1	6	3,0±1,2	38	19,0±2,8	44	22,0±2,9	8	4,0±1,4

середнім рівнем напруженості специфічного імунітету – лише 2,0 %, причому специфічні антитіла у цієї дитини визначалися у розведенні сироватки крові 1:200. Осіб, які б мали антитіла в титрі 1:400, серед обстежених 14-річних дітей не виявлено. Саме тому загальна чисельність осіб з високим рівнем протипаротитного імунітету в цій віковій групі була найзначнішою порівняно з попередніми групами і склала 55,1 %. Слід зазначити, що частка 14-річних школярів з антитілами у титрах 1:800 та 1:1600 достовірно не відрізнялася і становила 24,5 та 26,5 % відповідно, перевищуючи на 12,3 % частку 12-річних дітей з подібним рівнем імунітету. А от чисельність дев'ятикласників, у яких специфічні антитіла визначали у титрі 1:3200, склала лише 4,1 %. Значення СГТ дорівнювало $7,51 \log_2$.

Велика кількість осіб з високим рівнем напруженості імунітету при не менш значній чисельності дітей, сприйнятливих до вірусу епідемічного паротиту, і мінімальній питомій вазі обстежених із середніми титрами специфічних антитіл спонукали нас перевірити амбулаторні картки обстежених дітей (ф. 112), документацію кабінетів інфекційних захворювань дитячих поліклінік, журнали обліку інфекційних захворювань у школах. Виявилося, що 6,7 % з цих дітей переохворіли на паротит. Крім того, 74,4 % школярів, у яких антитіла до вірусу епідемічного паротиту визначали у високих титрах, за даними анамнезу, 1-2 роки тому перебували в епідемічних осередках з 35, 61 та 66 випадками захворювання на паротит і могли перенести інапарантну форму цієї інфекції (за даними літератури, від 30 до 47 % захворювань на епідемічний паротит мають субклінічний перебіг і тому взагалі не діагностуються [2-4]).

Таким чином, аналізуючи результати вивчення напруженості післявакцинного протипаротитного імунітету, отримані при серологічному обстеженні дітей м. Харкова у 2001-2002 рр., і порівнюючи їх з іншими подібними дослідженнями [2, 3, 5, 6], можна констатувати, що велика частка сприйнятливих до захворювання на паротит серед дитячого населення свідчить про низьку імуногенність паротитної вакцини, якою вони були щеплені. Отже, незважаючи на багаторічний досвід використання живої паротитної вакцини російського виробництва, імуногенність цього препарату знову потребує більш ретельного вивчення.

Висновки

1. Аналіз імуноструктури дитячого населення м. Харкова щодо вірусу епідемічного паротиту

показав, що частка сприйнятливих до цієї інфекції у різних вікових групах коливалася від 35,8 % серед 7-річних дітей до 46,9 % – серед 12-річних.

2. Висока питома вага не імунних до паротитної інфекції дітей 6-річного віку (42,8 %) підтверджує доцільність введення до Календаря профілактичних щеплень ревакцинацій проти епідемічного паротиту цієї вікової групи.

3. Велика кількість серонегативних та осіб з незахисним рівнем протипаротитного імунітету свідчить про низьку імуногенність вакцини, яку використовували для щеплення.

4. Значна кількість осіб з високими титрами протипаротитних антитіл серед обстежених дітей шкільного віку, враховуючи їх перебування в епідемічних осередках паротитної інфекції, можливо пов'язана з перенесеною інапарантною формою епідемічного паротиту.

Література

1. Osborne K., Gay N., Hesketh L. et al. Ten years of serological surveillance in England and Wales: methods, results, implications and action // J. Epidemiol. – 2000. – V. 29, N 2. – P. 362-368.
2. Михеева И.В., Лыткина И.Н., Мальцева Н.Н. и др. Формирование очагов эпидемического паротита в коллективах с различным уровнем иммунной прослойки к этой инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 2. – С. 60-62.
3. Герасеферян М.Г., Болотовский В.М., Шатрова Л.П., Титова Н.С. Профилактика эпидемического паротита в детских дошкольных учреждениях живой паротитной вакциной из штамма Л-16 // Журн. микробиол. – 1988. – № 4. – С. 39-42.
4. Михеева И.В., Болотовский В.М., Рубинов Г.Е., Шубин Н.С. Проблемы эпидемиологического надзора за эпидемическим паротитом // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1996. – № 3. – С. 21-24.
5. Титова Н.С., Загарьянц А.И., Раснгулов Б.М. и др. Заболеваемость эпидемическим паротитом в Ямало-Ненецком автономном округе в условиях плановой вакцинопрофилактики // Там же. – 1999. – № 4. – С. 25-29.
6. Колесникова И.П. Вивчення імуноструктури населення до вірусу епідемічного паротиту // Аналіз Мечниковського інституту. – 2001. – № 1. – С. 3-6.

THE STATE OF ANTI-PAROTITIS IMMUNITY IN CHILDREN OF KHARKIV

I.P. Kolesnikova

SUMMARY. The expression of immunity to epidemic parotitis virus in 200 patients of different age groups was studied. The minimum ratio of those who were

susceptible to the parotitis infection was recorded in 7 year-old children, 35,8 %, but the maximum number of nonimmune children was in the group of 12 year-old ones, 46,9 %. The considerable ratio of seronegative persons and those with non-protective level of specific antibodies suggest low immunogenicity of the vaccine used for the

vaccination. The number of the children with an average level of antiparotitis antibodies was 13,0 %. High titers of the antibodies to parotitis virus were revealed in 45,0 % of the children, of them 6,7 % had been ill with epidemic parotitis and 74,4 % had been in epidemic foci with considerable number of patients with parotitis infection.

© Міщенко В.А., 2002

УДК 616.34-002-036.11-02:616.523]-053.2-07

В.А. Міщенко

ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ ГЕРПЕТИЧНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

Харківська медична академія післядипломної освіти

З метою покращення етіологічної діагностики гострих кишкових інфекцій (ГКІ), на серологічні маркери герпетичної інфекції було обстежено 150 дітей віком від 1 міс. до 6 років, хворих на ГКІ. Встановлено, що частота ГКІ, зумовлених вірусом звичайного герпесу (ВЗГ), склала 20 %, а асоціацією ВЗГ з іншими збудниками – 56 %. Найбільш доцільним для діагностики ГКІ герпетичної етіології у дітей є поєднане виявлення антигену ВЗГ у крові та сумарних антитіл до нього. Діагностично вагомим є наявність антигену ВЗГ у слині та лікворі.

Інфекційна захворюваність в Україні залишається на стабільно високому рівні, а кожного року від інфекційних недуг помирає 800-1000 дітей. Щодо ГКІ, то їх частка в структурі дитячої смертності від інфекційних захворювань складає 30-37 % [1]. Однією з причин, яка безумовно впливає на рівень смертності від ГКІ, є труднощі, пов'язані з встановленням етіологічного чинника захворювання. Відомо, що ГКІ невстановленої етіології реєструються в 157,5 випадків на 100 тис. дитячого населення [1]. Завдяки патоморфологічним методам дослідження було доведено, що ВЗГ здатний пошкоджувати травний канал [2, 3]. Між іншим, відсутність у лікарів підозри відносно можливої етіологічної ролі ВЗГ у розвитку запалення травного каналу у дітей не дозволяє своєчасно діагностувати герпетичну інфекцію та призначити при необхідності етіотропну терапію [4, 5]. Усе це погіршує перебіг недуги та призводить до

летальних вислідів [3]. Покращити етіологічну діагностику ГКІ та запобігти несприятливому перебігу запалення травного каналу герпетичної етіології у дітей можна лише шляхом використання сучасних методів лабораторної діагностики та призначенням на підставі отриманих результатів раціональної специфічної терапії.

Мета роботи: на підставі ретельного аналізу епідеміологічно-анамнестичних даних і результатів, отриманих при використанні вірусологічних методів дослідження на серологічні маркери герпетичної інфекції, покращити етіологічну діагностику ГКІ у дітей.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 150 дітей, госпіталізованих до обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова з приводу ГКІ. Хлопчиків було 97 (65 %), дівчаток – 53 (35 %). За віком діти розподілилися так: 1-3 міс. – 61, 3-6 міс. – 33, 6-12 міс. – 20, 12 міс.-3 роки – 23, 3-6 років – 13 осіб.

Усі діти були госпіталізовані в тяжкому стані. У реанімаційному відділенні перебувало 100 (67 %) дітей, у спеціалізованому – 50 (33 %) хворих. У відділенні реанімації діти перебували протягом $2,48 \pm 0,30$ дня.

При анамнестичному дослідженні було встановлено, що від патологічної вагітності народилося 77 дітей (51 %), низьку масу тіла при народженні (менше ніж 2500 г) мала 31 дитина (21 %), ускладнений перебіг раннього перинатального періоду спостерігався у 56 (37 %), відставання у психо-

моторному розвитку (ПМР) мало місце у 44 (29 %), часті застудні захворювання реєструвалися у 76 (51 %), тривала анемія в анамнезі була у 61 (41 %), неврологічна симптоматика (перинатальна енцефалопатія, наявність судом, гіпо- та гіпертонус м'язів, ДЦП, випадки втрати свідомості та ін.) спостерігалася у 22 дітей (15 %). Обтяжену спадковість щодо герпесвірусної інфекції мала 91 дитина (61 %).

Для діагностики ураження травного каналу герпетичної етіології використовували: епідеміологічні та клініко-анамнестичні дані, а також вірусологічне дослідження калу, змиву з носоглотки, крові та ліквору, метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імунофлуоресцентний аналіз (ІФА). На серологічні маркери герпетичної інфекції досліджували слину, кров і ліквор дітей.

Статистичну обробку результатів, отриманих при клінічному та лабораторному дослідженні хворих, проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням статистичної програми «Statgraphics».

Результати досліджень та їх обговорення

При обстеженні 150 хворих на маркери герпетичної інфекції позитивний результат був отриманий у 114 дітей (76 %), негативний – у 36 (24 %). У 30 (20 %) зі 114 дітей, які мали позитивні результати на маркери герпетичної інфекції, на підставі ретельного аналізу епідеміологічних та анамнестичних даних, а також отриманих серологічних маркерів (наявність антигену ВЗГ і діагностичних титрів антитіл до нього у досліджуваних рідинах) та інших клініко-лабораторних показників (негативний результат при бактеріологічному та вірусологічному дослідженні калу, змиву з носоглотки, ліквору) була діагностована герпетична моноінфекція. В інших 84 дітей (56 %) з числа серопозитивних ретельний аналіз виявлених маркерів і клініко-лабораторних показників дозволив діагностувати герпетичну інфекцію, яка перебігала на тлі сальмонен-

льозу – у 30 дітей, шигельозу – у 26, ешерихіозу – у 5, умовно-патогенної флори – у 19. Виявлені серологічні маркери герпетичної інфекції у досліджуваних хворих наведені в таблиці 1.

Вивчення сімейного анамнезу довело, що обтяжена спадковість щодо герпетичної інфекції спостерігалася у 87 (58 %) зі 114 дітей, які мали позитивні результати на серологічні маркери герпетичної інфекції і тільки у 4 (11 %) з 36 хворих, які не були інфіковані ВЗГ ($P < 0,001$). Доведено, що наявність клінічних проявів або серологічних маркерів герпетичної інфекції у матері в період вагітності та пологів несприятливо впливала на стан здоров'я дитини як під час народження, так і надалі. Низька маса тіла при народженні реєструвалася у 29 дітей ($25,0 \pm 4,1$ %) з герпетичною інфекцією та у 2 ($6,0 \pm 3,9$ %), що не були інфіковані ВЗГ ($P < 0,05$). Ускладнений перебіг раннього перинатального періоду (наявність гіпотрофії, проявів діатезу, тривалий субфебрилітет, затяжна «фізіологічна жовтяниця») спостерігався у 49 ($43,0 \pm 4,6$ %) дітей з герпетичною інфекцією, що було достовірно ($P < 0,001$) частіше, ніж у групі неінфікованих дітей – 7 ($19,0 \pm 6,5$ %). Наявність неврологічної симптоматики у вигляді перинатальної енцефалопатії, гідроцефального синдрому, гіпо- та гіпертонусу м'язів, дитячого церебрального паралічу, періодичних судом і втрати свідомості спостерігалась у 18 дітей ($16,0 \pm 3,6$ %), хворих на герпетичну інфекцію, та у 4 ($11,0 \pm 5,2$ %) пацієнтів групи порівняння. Діти, інфіковані ВЗГ, не тільки частіше народжувалися з патологією, але й надалі розвивалися гірше. Затримка психомоторного розвитку спостерігалася у 36 ($32,0 \pm 4,4$ %) хворих з герпетичною інфекцією і у 8 ($22,0 \pm 6,9$ %) представників групи неінфікованих дітей. Тривала анемія в анамнезі мала місце у 52 ($46,0 \pm 4,7$ %) осіб з герпетичною інфекцією та у 9 ($25,0 \pm 7,2$ %)

Таблиця 1

Серологічні маркери герпетичної інфекції, виявлені у хворих досліджуваних груп

Маркери HSV-інфекції	Герпетична моноінфекція (n=30)		Герпетична мікст-інфекція (n=84)		Разом (n=114)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
ПЛР на HSV (кров)	16	53	36	43	52	45
ПЛР на HSV (слина)	2	7	6	7	8	7
ПЛР на HSV (ліквор)	7	23	6	7	13	11
ІФА на Ag HSV (кров)	18	60	41	49	59	52
ІФА на Ag HSV (слина)	6	20	25	30	31	27
ІФА на Ag HSV (ліквор)	13	43	15	18	28	25
Ab HSV (сумарні в крові)	27	90	65	77	92	81

дітей групи порівняння ($P < 0,05$). Таким чином, ретельний аналіз епідеміологічних і клініко-анамнестичних факторів дозволив виявити найбільш притаманні для герпетичної інфекції епідеміологічно-анамнестичні діагностичні ознаки, наявність яких слід вважати вагомою підставою для призначення вірусологічних методів обстеження хворим на ГКІ.

Діагностична значущість серологічних маркерів ВЗГ для встановлення діагнозу ГКІ герпетичної етіології у дітей не однакова, а тому в літературі все ще існує певна суперечність в інтерпретації отриманих при вірусологічному дослідженні результатів.

З метою оцінки ролі ВЗГ в етіопатогенезі ГКІ у дітей нами була розроблена та впроваджена специфічна лабораторно-діагностична технологія. За допомогою ІФА на наявність антигену ВЗГ одночасно досліджували слину, кров і ліквор хворих, а також кров на сумарні протівірусні антитіла. Додатково, при необхідності, досліджували слину, кров і ліквор хворих на присутність антигену ВЗГ з використанням ПЛР.

За допомогою ІФА серед серологічних маркерів герпетичної інфекції найчастіше виявляли сумарні антитіла до ВЗГ, а саме у 92 (81 %) зі 114 дітей. Між іншим відомо, що наявність специфічних протівірусних антитіл до ВЗГ свідчить лише на користь інфікування вірусом, але цього замало для остаточної діагностики герпетичного пошкодження травного каналу. Тому одночасно з виявленням специфічних антитіл до ВЗГ доцільно проводити дослідження слини та крові на наявність вірусного антигену. Антиген ВЗГ лише у слині не був виявлений у жодної дитини, позитивний результат на антиген ВЗГ у крові отриманий у 59 дітей (52 %), з них одночасно в слині та крові – у 13 (26 %). Відомо, що при наявності вірусного антигену в організмі людини повинні утворюватися антитіла. У 21 (18 %) зі 114 дітей специфічні сумарні антитіла в крові виявлені не були, але несприятливий перебіг хвороби з наявністю у 4 пацієнтів менінгеального синдрому дав підставу для подальшого проведення дослідження крові та ліквору на наявність антигену ВЗГ. В усіх хворих у крові був знайдений антиген ВЗГ у високому титрі та в 4 – у лікворі. Відсутність специфічних антитіл у 21 досліджуваного хворого при наявності вірусного антигену в крові можна, на наш погляд, пояснити дефектом специфічного імунітету до ВЗГ. Крім цього, низький рівень специфічних антитіл сприяє дисемінації та тривалій персистенції вірусу в крові, призводить до несприят-

ливого перебігу хвороби з пошкодженням не тільки травного каналу, але й інших життєво важливих органів. Наявність високих титрів антитіл, поряд з високими титрами антигену ВЗГ у крові, стимулює утворення імунних комплексів, що теж несприятливо впливає на перебіг недуги. У 28 зі 114 обстежених дітей спостерігався менінгеальний синдром (неспокій, млявість, біль голови, менінгеальні знаки, енцефалітна реакція, судомний синдром) і поява у 8 з них, на тлі гіпертермії, плямисто-папульозної екзантеми внаслідок формування імунних комплексів. При дослідженні ліквору цих дітей на антиген ВЗГ позитивний результат був отриманий у всіх хворих. При цьому антиген ВЗГ у крові виявляли у 18 з 28 дітей, у слині – у 3.

Таким чином, для діагностики ГКІ герпетичної етіології доцільно в першу чергу проводити дослідження крові на наявність антигену ВЗГ та сумарних антитіл до нього. Відсутність специфічних антитіл до ВЗГ у крові не є підставою для припинення подальшого обстеження дитини на серологічні маркери герпетичної інфекції, особливо при несприятливому перебігу недуги та обтяженому епідеміологічному анамнезі. Діагностично вагомим слід вважати наявність антигену ВЗГ у лікворі. Рівень антигену ВЗГ у крові та титрів антитіл до нього має не тільки діагностичне, але й прогностичне значення і повинен враховуватися при виборі терапевтичної тактики.

Висновки

1. У структурі ГКІ на частку герпетичної моноінфекції припадає 20 %, герпетичної мікст-інфекції – 56 %.
2. Наявність обтяженого сімейного анамнезу щодо герпетичної інфекції, ускладнений перебіг раннього перинатального періоду, несприятливий преморбідний фон у хворих на ГКІ є підставою для призначення вірусологічних методів дослідження на серологічні маркери ВЗГ.
3. Найдоцільнішим для діагностики ГКІ герпетичної етіології у дітей є поєднане виявлення антигену ВЗГ у крові та сумарних антитіл до нього. Діагностично вагомим є наявність антигену ВЗГ у слині та лікворі поряд з антитілами у крові.

Література

1. Крамарев С.О. Аналіз захворюваності на дитячі інфекційні хвороби в Україні за 1997 рік // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 6. – С. 8-10.

2. Шастина Г.В. Поражение кишечника при герпетической инфекции у детей // Простой герпес (этиология, диагностика, клиничко-анатомические проявления); Сб. научн. тр. ЛМПИ. – Л., 1988. – С. 35-40.

3. Ramos-Soriano A.G., Saavedra J.M., Wu T.C. et al. Enteric pathogens associated with gastrointestinal dysfunction in children with HIV infection // Mol. Cell. Probes. – 1996. – V. 10, N 2. – P. 67-73.

4. Nelson A.C., Crippin J.S. Gastritis secondary to herpes simplex virus // Am. J. Gastroenterol. – 1997. – V. 92, N 11. – P. 2116-2174.

5. Lerner C.J., Rupp R.N. Herpes simplex esophagitis mimicking a lye burn in a child // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 1993. – V. 109, N 4. – P. 758-761.

DIAGNOSTICS OF ACUTE INTESTINAL HSV-INFECTIONS AT CHILDREN

V.A. Mishchenko

SUMMARY. For improvement of etiological diagnostics of acute intestinal infections on HSV markers 150 children from 1 month till 6 years are surveyed. It is established, that the frequency of acute intestinal HSV infections etiologically has made 20 %, and association of HSV with other activators – 56 %. For diagnostics of acute intestinal HSV infections it is necessary to reveal simultaneously HSV and its antibody in blood.

© Шостакович-Корецька Л.Р., Кривуша О.Л., 2002

УДК 616.34-022.6-036.11-053.37/.6:616.34-008.8]-076.-078-085

Л.Р. Шостакович-Корецька, О.Л. Кривуша

ОСНОВНІ ТЕНДЕНЦІЇ ВІДНОВЛЕННЯ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ – РЕКОНВАЛЕСЦЕНТІВ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

Дніпропетровська державна медична академія

Обстежено 95 дітей, хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ), віком від 0 до 6 років. Показано, що дисбіотичні зміни зберігаються протягом трьох і більше місяців після перенесеної ГКІ незалежно від етіології недуги. Особливістю дітей першого року життя є зниження темпів відновлення флори кишкового каналу після інфекційного процесу, що поєднувалося з різноманітними клінічними проявами.

Гострі кишкові інфекції за розповсюдженістю займають друге місце після гострих респіраторних захворювань. За даними ВООЗ, у світі щорічно переносять ГКІ 4 млрд дітей. У 1999 р. в Україні збитки, пов'язані з тимчасовою непрацездатністю і лікуванням хворих на кишкові інфекції, склали близько 36 млрд грн [1].

У патогенезі ГКІ немаловажне значення має зміна мікрофлори кишечника, що обумовлено зменшенням розмноження анаеробної ланки автохтонної мікрофлори патогенними й умовно патогенними мікроорганізмами [2]. Дисбіоз кишечника посилюється антибактерійною терапією і преморбідним тлом, супроводжується зміною імун-

ного статусу. Дисбактеріоз кишечника, що розвинувся після перенесеної ГКІ, проявляється наступними клінічними синдромами: інтоксикаційним, діарейним, дискінетичним, астеноневротичним, дермоінтестинальним, синдромом вторинної мальабсорбції [3].

Метою роботи було вивчення мікробного біоценозу кишечника реконвалесцентів ГКІ в динаміці, визначення основних тенденцій відновлення мікробного пейзажу травного каналу на фоні проведеного лікування постінфекційного дисбактеріозу. Нами проводилося спостереження за дітьми, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні ГКІ дитячої міської клінічної лікарні № 1 м. Дніпропетровська.

Матеріали і методи

Обстежено 95 дітей з клінічним діагнозом ГКІ: діти першого року життя склали 50,5 % (48), від 1 до 3 років – 26,3 % (25), від 4 до 6 років – 23,2 % (22).

Вибір хворих для дослідження здійснювали випадково-вибірковим методом. Діагноз ГКІ ставився на підставі харак-

терних клінічних, епідеміологічних даних, загальноприйнятих бактеріологічних і вірусологічних методів дослідження.

Виділення бактерій і вивчення їх культуральних і біохімічних особливостей проводили відповідно до рекомендацій Міжнародного комітету з *Enterobacteriaceae*. Для виділення й ідентифікації вірусних агентів використовували традиційні (визначення антигену (Ang) вірусу у фекаліях методом РНГА чи РПГА з Ег-діагностикумом) і експрес-методи (ІФА), відповідно з інструктивно-методичними документами, затвердженими МОЗ України.

Стан мікробіоценозу товстої кишки оцінювали за результатами посіву фекалій на диференційно-діагностичні живильні середовища відповідно до методичних рекомендацій з діагностики дисбактеріозів.

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх дітей лабораторно підтверджена ГКІ, етіологічна структура якої наведена в таблиці 1.

Легка форма ГКІ була у 15,8 % дітей, середньотяжка – у 61,0 %, тяжка – у 23,2 % пацієнтів.

Незалежно від етіології недуги, загальними для всіх ГКІ були прояви інтоксикаційного (91,6 %) і діарейного синдромів (94,7 % дітей). Діарейний синдром перебігав у вигляді гострого гастроентериту – 50,5 %, гастроентероколіту – 27,3 %, ентероколіту – 22,2 % дітей.

Незважаючи на наявність загальних клінічних ознак кишкових інфекцій, були відзначені деякі особливості, характерні для кожної нозологічної форми. Так, для сальмонельозної інфекції був характерним гострий початок недуги, що у 67,0 % дітей перебігав з вираженим катаральним синдромом, в 1/4 з них на перший план виступали явища ди-

хальної недостатності I-II ступеня, зумовлені обструктивним синдромом. Діарейний синдром з'являвся на 3-4-й день хвороби, випорожнення найчастіше мали типовий «сальмонельозний» характер: рясні, рідкі, водянисті – при гастроентериті, а при залученні в процес товстої кишки (гастроентероколіті) у випорожненнях відзначалися домішки слизу, а іноді й прожилки крові. Тяжкий перебіг сальмонельозної інфекції реєструвався в 16,7 % спостережень і був обумовлений проявами ендотоксикозу, гемодинамічними порушеннями, геморагічним синдромом. У 14,0 % спостерігався хвилеподібний перебіг хвороби, що вимагало призначення другого курсу антибактерійної терапії.

У клінічній картині шигельозу в 68,0 % дітей можна було чітко виділити два періоди. Перший, початковий, характеризувався вираженим інтоксикаційним синдромом (висока температура тіла, слабкість, різке зниження апетиту, біль у животі). Другий період реєструвався на 2-3-й день хвороби, коли температура починала знижуватися й у клініці домінував колітний синдром, причому в 1/3 дітей відзначалися явища гемоколіту.

При ротавірусній діареї діти першого року життя складали 73,0 %. Захворювання в них починалося гостро, з підвищення температури тіла до 38,5–39,0 °С, вираженої млявості, адинамії, багаторазової блювоти після прийому рідини та їжі, рідкий кал з'являвся у 49,0 % дітей у 1-й день хвороби. Частота випорожнень коливалася від 6-7 до 18-20 разів за добу, у більшості (57,0 % спостережень) вона становила 10-15 разів на добу в розпал хвороби. Перебіг ротавірусної інфекції у 48,0 % випадків був тяжким, зумовленим явищами токсико-ексикозу I сту-

Таблиця 1

Етіологічна структура ГКІ

Збудник	Частота виділення у хворих							
	Усього дітей n = 95		0–1 рік n = 48		2-3 роки n = 25		4-6 років n = 22	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
<i>S. typhimurium</i>	13	13,7	7	14,6	3	12,0	3	13,6
<i>S. enteritidis</i>	4	4,2	1	2,0	2	8,0	1	4,5
<i>S. sonnei</i>	3	3,1	1	2,0	2	8,0	-	-
<i>S. flexneri</i>	9	9,5	5	10,0	1	4,0	3	13,6
<i>E. coli</i>	15	15,8	5	10,0	4	16,0	6	27,3
<i>S. aureus</i>	8	8,4	1	2,0	3	12,0	4	18,2
<i>Klebsiella spp.</i>	11	11,6	6	12,5	3	12,0	2	9,0
<i>Proteus spp.</i>	8	8,4	4	8,6	3	12,0	1	4,5
<i>Rotavirus</i>	17	17,9	12	25,0	3	12,0	2	9,0
<i>Salmonella+Rotavirus</i>	4	4,2	4	8,6	-	-	-	-
<i>Shigella+Rotavirus</i>	3	3,1	2	4,4	1	4,0	-	-

пеня – у 3, II ступеня – у 5 дітей. У 61,0 % спостережень відзначався помірно виражений катаральний синдром у вигляді кашлю, закладеності носу, гіперемії слизової оболонки ротоглотки.

Під спостереженням перебували також пацієнти, захворювання яких було спричинено вірусно-бактерійною асоціацією: у 4 дітей першого року життя виділяли *S. typhimurium*, у 3 – *S. flexneri* (2 з них – діти першого року життя), що поєднувалось з виявленням у калі антигенів ротавірусу. Такі мікст-інфекції характеризувалися тяжким перебігом, вираженим токсико-ексикозом I-II ступеня, ознаками порушення мікроциркуляції, що вимагало проведення інфузійної терапії. Початок захворювання завжди характеризувався високою частотою випорожнень (до 10-13 разів за добу), кал був водянистим. На 4-5-й день хвороби приєднувалися ознаки ураження товстої кишки у вигляді синдрому ентероколіту, кратність дефекацій зменшувалася до 4-6 разів за добу, у калі з'являлася велика кількість слизу та зелені.

Усі діти одержували стандартну терапію, яка включала: антибактерійний препарат, пробіотик, ферменти. Пробіотик призначали з 3-4-го дня недуги, тривалість курсу становила 10-14 днів. Залежно від результатів бактеріологічного дослідження і з урахуванням чутливості бактерійного агента, проводили специфічну фаготерапію. З метою імунокорекції хворі одержували лаферон у клізмах, імуноглобулін. У випадках з тяжким перебігом, при наявності токсико-ексикозу різного ступеня, проводили інфузійну терапію з метою дезінтоксикації і регідратації.

Перебіг захворювання у всіх випадках був сприятливий, діти виписувалися ледьому, в задовільному стані.

Дослідження біоценозу кишечника реконвалесцентам ГКІ проводили триразово: після клінічного видужання, що відповідало термінам виписки зі стаціонару; через 1 і 3 міс. після виписки (табл. 2).

Дослідження показали, що в період ранньої реконвалесценції в 100 % спостережень мали місце порушення кількісного і якісного складу мікрофлори різного ступеня. I ступінь дисбіозу встановлено в 23 % обстежених, II ступінь – у 43 %, III ступінь – у 34 %.

Серед дітей першого року життя I ступінь дисбіозу реєстрували у 14 % випадків, II ступінь – у 42 %, III ступінь – у 44 % і у дітей старше 1 року – 32 %, 45 % і 23 % відповідно.

Характер і ступінь дисбіотичних змін не залежали від етіології і тяжкості недуги.

Компенсований дисбактеріоз (відповідно I ступеня) визначали у 23 % випадків. Цей стан характеризувався перевагою анаеробних представників над аеробами. Однак у всіх дітей відзначали достовірне зменшення концентрації біфідум-бактерій – $(8,0 \pm 0,2) \times 10^8/\text{г}$ ($P < 0,01$), що поєднувалось з достатнім вмістом повноцінної *E. coli* – до 80,0 % від загального числа та появою її атипичних форм: *E. coli* зі слабо вираженими ферментативними властивостями ($15,9 \pm 4,9$ %), лактозонегативних ентеробактерій ($5,1 \pm 1,1$ %), гемолізуєчої *E. coli* ($5,4 \pm 3,2$ %). Зростала кількість представників кокової флори в загальній сумі

Таблиця 2

Стан біоценозу кишечника реконвалесцентів гострих кишкових інфекцій

Стан екології кишечника		Час обстеження								
		Клінічне видужання			1-й міс. після видужання			3-й міс. після видужання		
		разом	діти до 1 року	діти старше 1 року	разом	діти до 1 року	діти старше 1 року	разом	діти до 1 року	діти старше 1 року
Еубіоз	абс. число	-	-	-	10	2	8	16	3	13
	%	-	-	-	10,5	4,2	17,0	17,0	6,2	27,6
I ступінь дисбіозу	абс. число	22	7	15	27	14	13	29	11	18
	%	23,1	14,6	31,9	28,4	29,2	27,6	30,5	22,9	38,3
II ступінь дисбіозу	абс. число	41	20	21	35	19	16	34	22	12
	%	43,1	41,7	44,7	36,8	39,6	34,0	35,8	45,8	25,5
III ступінь дисбіозу	абс. число	32	21	11	23	13	10	16	12	4
	%	33,7	43,7	23,4	24,2	27,1	21,3	16,7	25,0	8,5

мікробів (більше 25 %) і з'являвся гемолітичний стафілокок ($2,8 \pm 0,8$ %).

При дисбіозі II ступеня (43,0 % спостережень ГКІ) основною рисою біоценозу кишечника було врівноваження вмісту анаеробних і аеробних бактерій за рахунок значного зниження кількості біфідум-бактерій до $(7,2 \pm 0,3) \times 10^6$ /г ($P < 0,01$) та зменшення вмісту повноцінної *E. coli* (до 65 % від загальної кількості) при збільшенні її атипових форм, переважно за рахунок гемолізуючої *E. coli* ($8,2 \pm 0,4$ %). У 12,0 % випадків виявляли гемолітичний стафілокок (до $7,3 \pm 0,4$ % від усієї кокової флори, у 26,0 % – знаходили гриби роду *Candida* (10^4 - 10^5 /г). У 45,0 % випадків висівали мікроби роду протей, а в 10,5 % – золотистий стафілокок у концентрації 10^5 /г і вище.

При III ступені дисбіозу (34 % всіх спостережень) провідною ознакою була практично повна відсутність біфідум-бактерій і лактобактерій. При відносному збереженні концентрації *E. coli* у 22,0 % спостережень відзначали різке збільшення вмісту її атипових форм: *E. coli* зі слабковираженими ферментативними властивостями ($27,3 \pm 0,4$ %), лактозо-негативних ентеробактерій ($7,8 \pm 0,2$ %), гемолізуючої *E. coli* ($10,5 \pm 0,3$ % від загальної кількості кишкової палички). У 15,9 % випадків висівали гемолітичний стафілокок, у 45,0 % – гриби роду *Candida*. Збільшувалось представництво умовно-патогенної і патогенної флори – у 50,0 % дітей висівали протей, у 15,8 % – золотистий стафілокок, у 26,5 % – клебсієлу в концентрації 10^5 /г і вище.

Випадків декомпенсованого дисбактеріозу, що відповідає IV ступеню мікробіологічних змін, не було.

Після виписки зі стаціонару при динамічному спостереженні встановлено, що найчастішим проявом постінфекційного дисбактеріозу у дітей першого року життя був персистентний діарейний синдром (у 77,0 % випадків); у 27,0 % кал був з домішками слизу, неперетравленими грудочками їжі, з вільною рідиною; у 17,0 % спостерігалось часте зригування, біль у животі; 18,5 % були періодично неспокійними, у них відзначались явища метеоризму, у 14,0 % – відставання темпів приросту маси тіла у постінфекційному періоді. У дітей старше 1 року майже з однаковою частотою виникали закрепи (47,0 %) або рідкі випорожнення (54,7 %), рідше турбували болі в животі (28,6 %).

У 13,7 % дітей у постінфекційному періоді виник дермоінтестинальний синдром, який проявлявся у дітей 1-го року життя ураженням шкіри на кшталт ексудативно-катарального діатезу, а у дітей старше 1 року – стійкими алергодерматозами, зни-

женням толерантності до деяких харчових продуктів. У калі таких дітей виявлено високі концентрації золотистого стафілокока (до 10^5 - 10^7 /г).

Наявність стійких клінічних проявів дисбактеріозу у постінфекційний період на фоні змін мікробіоценозу, підтверджених лабораторно, ми розглядали як показання до корекції індигенної мікрофлори і призначення пробіотиків. Були застосовані препарати різних груп: біфі-форм, лінекс, хілак, біоспорин у дозах за віком і при достатньому курсі (3-4 тижні). Наявність синдромів мальдигестії і вторинної мальабсорбції вимагала призначення ферментних препаратів із замісною метою (креон, мезим-форте, панкреатин).

Вивчення стану мікробіоценозу у дітей через 1 міс. після перенесеної ГКІ показало, що кількісні та якісні зміни кишкової флори зберігаються у 97 % дітей першого року життя й у 83 % дітей старше 1 року, у той час як клінічні прояви дисбактеріозу відзначаються в 33 % і 17 % відповідно.

Ступінь дисбіотичних змін не завжди корелював з різноманітністю клінічних проявів і розподілився так: компенсований дисбіоз був у 28,4 % дітей (51,8 % з них діти до 1 року); субкомпенсований II ступеня – у 36,8 % (54,0 % з них діти до 1 року); субкомпенсований III ступеня – у 24,2 % (43,0 % з них діти до 1 року).

Еубіоз встановлено у 10 пацієнтів (10,5 %): до 1 року – у 2, більше 1 року – у 8. Кількісне представництво біфідум-бактерій становило в них $\geq 10^8$ /г, лактобактерії $\geq 10^7$ /г, кокова флора складала до 25 % від загальної суми мікробів, загальна кількість повноцінної кишкової палички досягала 10^6 /г, представники умовно-патогенної флори (УПФ) визначалися в припустимих межах.

У клінічній картині 14,0 % дітей першого року життя у цей період зберігався діарейний синдром, у 9,0 % відзначалася схильність до закрепів, у 17,3 % зберігалися явища метеоризму, особливо при розширенні дієти за віком і включенні до раціону харчування нових страв.

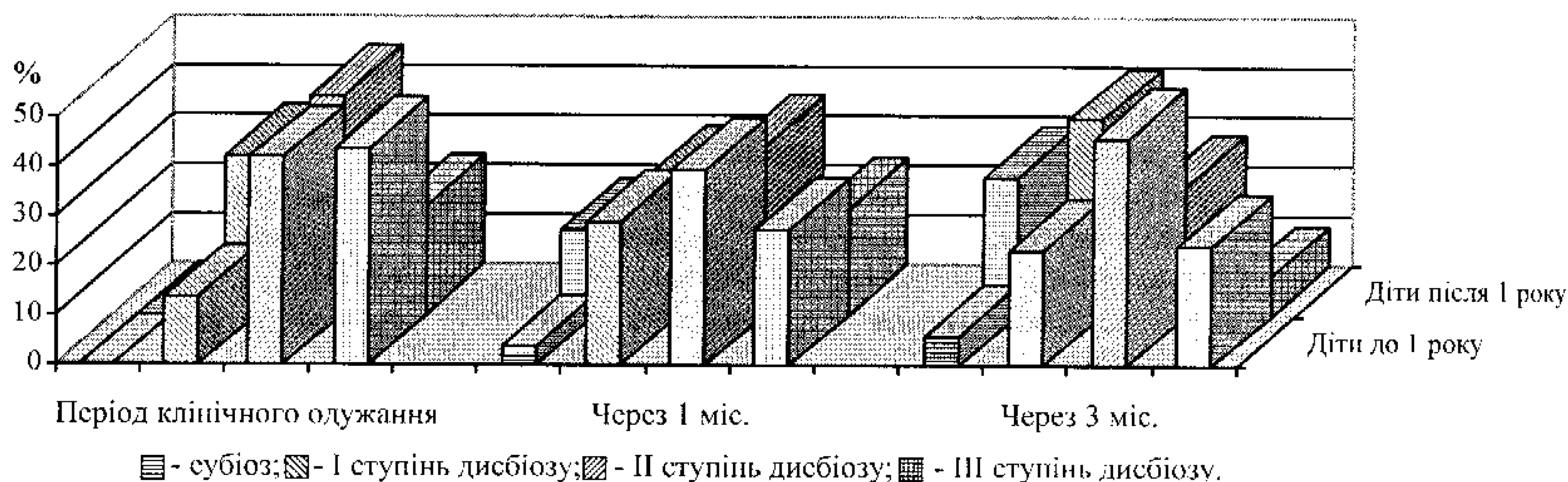
У 7,3 % реконвалесцентів протягом першого місяця після виписки зі стаціонару повторно висівали з калу збудників ГКІ на фоні дисбіотичних змін II–III ступеня. Привертало увагу тривале (понад 3 міс.) висівання *S. typhimurium* у 3 дітей першого року життя, які перенесли ГКІ вірусно-мікробної етіології (асоціація *Salmonella*+*Rotavirus*). У всіх випадках тривалого бактеріоносійства відзначалося значне стійке зниження кількості біфідум-флори ($< 10^7$ /г), лактобактерій ($< 10^6$ /г) і зростання кількості представників УПФ (*Klebsiella oxytoca* до 10^7 /г).

У 1/3 дітей зі стійкими проявами алергодерматозу вміст *S. aureus* досягав 10^6 - 10^7 /г, в інших випадках супроводжувався переважанням кокової флори (≥ 40 %).

Аналіз характеру дисбіотичних порушень у реконвалесцентів ГКІ, проведений через 3 міс. після виписки зі стаціонару, показав, що лише у 17,0 % випадків бактеріологічно визначали явища еубіозу. У 93,8 % дітей першого року життя навіть через 3 міс. після перенесеної ГКІ зберігалися явища дисбіозу (мал. 1), причому I ступінь його – у 22,9 %, II ступінь – у 45,8 %, III ступінь – у 25,0 %.

У дітей старше 1 року темпи відновлення мікрофлори (мал. 1) були трохи вищими: через 3 міс. після виписки зі стаціонару стан еубіозу відзначався в 27,6 % дітей, I ступінь дисбіозу – у 38,3 %, II ступінь – у 25,5 %, III ступінь – у 8 % пацієнтів.

Таким чином, проведені клінічні й бактеріологічні дослідження дозволили з'ясувати характер порушень мікроекології кишечника у дітей різних вікових груп, що перенесли ГКІ різної етіології, встановити зв'язок порушень біоценозу з клінічними проявами дисбактеріозів різного ступеня, вивчити тенденції відновлення мікрофлори в постінфекційний період.



Мал. 1. Динаміка відновлення мікробного пейзажу реконвалесцентів ГКІ.

Висновки

1. У всіх дітей, що перенесли ГКІ, встановлено порушення мікроекології кишечника різного ступеня.

2. Різке пригнічення біфідум-флори і лактобактерій сприяє формуванню тривалого бактеріоносійства у 7-8 % реконвалесцентів ГКІ.

3. Характер і ступінь дисбіотичних змін не залежить від етіології недуги.

4. Використання пробіотиків тільки в гострий період ГКІ недостатнє, оскільки дисбіотичні порушення зберігаються у дітей до 3 і більше місяців після перенесеної хвороби. Відтак усім реконвалесцентам ГКІ показано призначення пробіотиків у постінфекційний період.

5. Темпи відновлення мікрофлори кишечника після перенесеної ГКІ у дітей першого року життя значно нижчі, ніж у старших дітей, що пояснює частоту і різноманітність клінічних проявів дисбіозу у дітей раннього віку.

Література

1. Крамарев С.О. Аналіз захворюваності дітей на інфекційні захворювання в Україні // ПАГ. – 1999. – № 5 – С. 5-6.
2. Михалеза Л.Г. Гострі кишкові інфекції і дисбактеріоз // Ліки України. – 1999. – № 6. – С. 28-29.
3. Діагностика, сучасна фармакотерапія та профілактика кишкового дисбактеріозу в дітей: Метод. реком. / В.В. Бережний, Н.К. Уніч, І.В. Орлюк та ін. – Київ, 2000. – 11 с.

MAIN TENDENCIES OF INTESTINAL MICROFLORA RENEWAL IN CHILDREN-RECONVALESCENTS OF ACUTE GASTROINTESTINAL INFECTIONS

L.R. Shostakovych-Koretska, O.L. Kryvusha

SUMMARY. 95 children of age to 6 years with acute gastrointestinal infections (AGI) were examined. It was shown that the dysbiotic changes of intestinal microflora persisted for 3 and more months after the AGI. The changes were independent of etiology of the disease. The particular features of children of the first year of life were slower returning to normal level intestinal microflora after the AGI. This slowness was demonstrated by different clinical manifestations.

© Колектив авторів, 2002
УДК 616.34-022-02:576.851.49

С.А. Деркач, А.І. Носатенко, В.С. Копча, О.В. Стольникова, М.І. Драч,
В.С. Дідик

ФАКТОРИ ПАТОГЕННОСТІ ЕНТЕРОБАКТЕРІЙ, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ НА ЗМІШАНІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України,
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

*Досліджено властивості бактерій родів *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, виділених від хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ) змішаної етіології. Підтверджена наявність факторів патогенності умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ), виділених від хворих на змішані ГКІ, домінування адгезивних бактерій, превалювання штамів, які володіють різними типами гемаглютининів та антилізоцимною активністю. Доведена необхідність виділення та вивчення таких адгезинів, які б могли бути епідеміологічними маркерами в плані диференціації патогенності УПМ. Показники протеолітичної активності супернатантів фекалій можуть бути використані для попередньої діагностики змішаних кишкових інфекцій.*

В останнє десятиліття внаслідок ускладнення епідемічної ситуації в Україні особливого поширення набули ГКІ. Зокрема привертає увагу ріст захворюваності на сальмонельоз і його асоційовані форми, шигельоз та ГКІ нез'ясованої етіології [1, 2]. У теперішніх соціально-економічних умовах під впливом довколишніх негараздів змінюється не лише епідемічний процес, але й біологічні, антигенні, імуногенні та інші особливості збудників ГКІ. Для інфекційної патології сьогодення характерним є також зростання ролі УПМ на фоні порушення адаптаційної рівноваги між мікро- та макроорганізмом [3, 4].

У сучасних умовах потребує перегляду не лише визначення ролі тих чи інших серотипів і внутрішньовидових варіантів патогенних збудників, але й умовно патогенних, у тому числі нових видів бактерій. Такий стан проблеми зумовлений, з одного боку, коливанням видових і внутрішньовидових характеристик збудників, змінами їх біологічних та епідеміологічних властивостей, що потребує постійного вивчення, а з іншого – наявністю недоліків у традиційних методах вилучення та типування патогенних й умовно патогенних бактерій і вірусів.

Можна припустити, що особливості епідемічного процесу сучасних кишкових інфекцій пов'язані не тільки з наявністю їх змішаних форм, зміною серовару збудників, але й зі зміною біологічних, патогенних та інших характеристик самих збудників. За нашими даними, не менше 20 % серед усіх ГКІ становлять змішані форми, які зумовлені асоціаціями бактерій родів *Salmonella-Shigella* або *Salmonella* в поєднанні з *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*.

На клінічні прояви інфекційних недуг впливають також численні фактори патогенності збудників. За останні 30 років про них з'явилися абсолютно нові дані.

Традиційно вірулентність ентеробактерій визначають на основі аналізу продукування та активності ферментів патогенності, токсинів, адгезинів та ін. [5-7]. Однак для визначення вірулентності далеко неоднозначно оцінюється активність таких мікробних ферментів, як ДНК-аза для стафілококів, фосфоліпаза для ентеробактерій, протеаза для синьогнійної палички та ін. Ферменти, за висновками деяких дослідників, мають лише допоміжну роль у патологічному процесі. Більш важливе значення при встановленні ступеня патогенності умовно патогенних бактерій належить вивченню їх токсинів [8, 9]. Крім цього, вважають, що дуже важливе значення в патогенезі недуги мають адгезивні властивості УПМ, які можуть бути використані при підтвердженні їх етіологічної ролі [10].

Матеріали і методи

Методи вивчення адгезії включають дослідження взаємодії бактерій з епітеліальними клітинами, макрофагами, лейкоцитами [11]. Цю здатність бактерій ми визначали за допомогою реакції гемаглютинації [12]. Її вивчали в ізолятах патогенних та умовно патогенних бактерій зі свіжими ерит-

роцитами людської крові групи 0(I) з додаванням 0,5 % розчину маннози і без неї.

Адгезію мікроорганізмів оцінювали за методом В.І. Бріліс зі співавторами [13] в середніх показниках адгезії (СПА).

Як один з факторів персистенції вивчали також наявність антилізоцимної активності (АЛА) клінічних ізолятів, вилучених у хворих на змішані форми ГКІ. Досліджено 76 штамів за прискореним методом В.Ю. Соколова [14].

Домінування УПМ в кишечнику хворих на ГКІ зумовило необхідність вивчення казеїнолітичної активності супернатантів фекалій як один з тестів оцінки мікробної екології кишечника та побічного підтвердження етіологічного значення клінічних ізолятів [15]. На наявність протеолітичних ферментів обстежено 186 супернатантів фекалій хворих. До першої групи (I ступінь дисбактеріозу) увійшли хворі на ГКІ, в кишечнику яких виявлені мінімальні порушення складу кишкової мікрофлори (зниження кількості біфідо- та лактобак-

терій), до другої групи (II-III ступінь дисбактеріозу) – зі значними порушеннями мікробіоценозу, зумовленого підвищенням кількості УПМ, неферментуючої кишкової палички, наявністю гемолітичних бактерій.

Результати досліджень та їх обговорення

60,0±8,3 % клінічних ізолятів бактерій роду *Klebsiella*, 89,5±7,0 % – *B. proteus* та 81,2±9,8 % – *Enterobacter* мали маннозочутливі гемаглютиніни (MSHA) (табл. 1). 25,7±7,4 % штамів бактерій роду *Klebsiella* мали одночасно маннозочутливі та маннозорезистентні гемаглютиніни. Значно рідше їх виявляли в інших УПМ і бактерій роду *Salmonella*. Більшість досліджених клінічних штамів бактерій родів *Salmonella* і *Klebsiella* (95,0±4,8 % та 92,1±4,4 % відповідно) зумовлюють гемаглютинацію.

Таблиця 1

Частота знаходження гемаглютинінів (НА) у клінічних ізолятів сальмонел та УПМ, ізольованих від хворих на змішані форми ГКІ (M±m)

Рід бактерій	Кількість вивчених штамів	Всього гемаглютинуючих штамів, %	З них		
			тільки маннозочутливі гемаглютиніни (MSHA), %	тільки маннозорезистентні гемаглютиніни (MRHA), %	MSHA+MRHA, %
<i>Klebsiella</i>	38	92,1±4,4	60,0±8,3	14,3±5,9	25,7±7,4
<i>Proteus</i>	21	90,4±6,4	89,5±7,0	0	10,5±7,0
<i>Enterobacter</i>	18	88,8±7,4	81,2±9,8	0	18,7±9,7
<i>Salmonella</i>	20	95,0±4,8	73,6±10,1	10,5±7,0	15,8±8,4

Вивчення адгезивних властивостей патогенних та умовно патогенних мікробів показало, що всі досліджені штами сальмонел володіли адгезивністю, тоді як серед інших умовно патогенних штамів від 10,4 % до 30,8 % ізолятів цих властивостей не мали.

Високим і середнім ступенем адгезивності характеризувалися 87,5-91,7 % клінічних ізолятів *S. typhimurium* та *S. enteritidis*, 81,4 % – клебсієл, 77,3 та 61,1 % – протею та ентеробактера відповідно. Слід відзначити, що середній і високий ступінь адгезивності були притаманні штамам, в яких виявлені гемаглютиніни.

Отримані дані свідчать, що для більшості досліджених клінічних ізолятів притаманна АЛА. Однак, рівень АЛА неоднаковий. Тому діагностичне значення можуть мати показники для штамів роду сальмонел, клебсієл та протею (6,03, 5,27 і 4,1 мкг відповідно). Здатність ентеробактерій специфічно інактивувати лізоцим виявлена у 44,4 і 42,8 % досліджених штамів бактерій роду *Enterobacter* і

Citrobacter та у 68,8 і 73,9 % бактерій родів *Proteus* і *Klebsiella* відповідно.

При значних порушеннях кишкової мікрофлори (II група) позитивна проба на протеолітичну активність (ПА) виявлена у більшості обстежених, а середній показник ПА дорівнював 51,7 % (табл. 2). Незначні коливання цих значень (від 40,6 до 57,1 %) пов'язані з видом домінуючих умовно патогенних мікроорганізмів. У хворих I групи виявляли позитивні й негативні проби на ПА (24,4 та 16,5 % відповідно).

Порівнювали характер мікробної колонізації кишечника, визначеної за допомогою класичного бактеріологічного методу, і ступінь ПА супернатантів фекалій за даними біохімічного експрес-методу. Показано, що наявність і ступінь ПА перебувають у прямій залежності від заселення кишечника УПМ. Найбільші значення протеолітичної активності виявлені при колонізації гемолітичними бактеріями (кишковою паличкою, патогенним стафілококом, протеем, клебсієлою (табл. 2).

Таблиця 2

Частота виявлення ПА супернатантів фекалій хворих на ГКІ залежно від виду збудника та ступеня дисбактеріозу

Рід і вид бактерій	Кількість	Ступінь дисбактеріозу	Позитивна проба на ПА		Негативна проба на ПА	
			абс. число	%	абс. число	%
<i>Salmonella</i>	30	I	10	33,3	2	6,7
		II-III	17	56,7	1	3,3
<i>E. coli</i> гемолітична	32	I	6	18,7	9	28,1
		II-III	13	40,6	4	12,5
Патогенний стафілокок	47	I	11	29,7	5	13,5
		II-III	29	51,5	2	5,4
<i>Klebsiella</i>	42	I	8	19,0	7	16,6
		II-III	24	57,1	3	7,1
<i>Proteus</i>	35	I	8	22,8	6	17,1
		II-III	18	51,4	3	8,6
Всього	186	I	43	24,4	29	16,5
		II-III	101	51,7	13	7,4

Величина зон протеолітичної активності у різних видів УПМ була неоднаковою. Для визначення лізису казеїну використані ізоляти штамів умовно патогенних бактерій, вилучених у хворих на змішані ГКІ. Показано, що практично всі ізоляти, крім бактерій роду *Klebsiella*, давали зону протеолізу в межах 8-9 мм та >10 мм. Менші зони лізису казеїну притаманні для клебсієл.

Отримані матеріали свідчать, що при дисбактеріозах кишечника (у хворих на змішані ГКІ) на фоні підвищення кількості гемолітичних бактерій (кишкової палички, патогенного стафілокока, протейної палички) ПА супернатантів фекалій значно вища, передусім за рахунок протеаз мікроорганізмів.

Як зазначають деякі автори, зростання кількості протеолітичних ферментів у кишечнику сприяє розвитку різних патоморфологічних реакцій, які мали місце у хворих на змішані кишкові інфекції [16]. Джерелом протеаз при дисбактеріозах можуть бути не тільки патогенні, але й умовно патогенні мікроорганізми, найчастіше такі, для яких притаманна гемолітична активність. Очевидно, що при наявності асоціацій бактерій «свєдєчє» на протеолітичній активності закономірно зростає.

Отримані результати свідчать про перспективність розробки методів корекції дисбактеріозу із застосуванням інгібіторів протеолітичних ферментів.

Висновки

1. Умовно-патогенні мікроорганізми, виділені від хворих на змішані ГКІ, володіють рядом факторів патогенності: адгезинами, гемаглютинінами та антилізоцимною активністю.

2. Адгезини можуть бути епідеміологічними маркерами для диференціації патогенності умовно-патогенних мікроорганізмів.

3. Для всіх клінічних ізолятів особливо характерними є маннозочутливі гемаглютиніни, а для сальмонел, ентеробактера та клебсієл – ще й гемаглютиніни змішаного типу (маннозочутливі та маннозорезистентні).

4. Показники протеолітичної активності супернатантів фекалій можуть бути використані для попередньої діагностики змішаних кишкових інфекцій.

Література

1. Прокопів О.В. Етіологічні, епідеміологічні та клінічні аспекти еволюції гострих кишкових інфекцій // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 1. – С. 33-37.
2. Марієвський В.Ф. Кишкові інфекції та їх вплив на здоров'я населення // Там само. – 1996. – № 1. – С. 5-10.
3. Покровский В.И., Малеев В.В. Актуальные проблемы инфекционной патологии // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 2. – С. 17-20.
4. Зарицкий А.М. Сальмонеллезы. – Киев: Здоров'я, 1988. – 160 с.
5. Полищук Е.И., Сельникова О.П., Камышан С.А. Биологические свойства клебсиелл, выделенных при заболеваниях кишечной и внекишечной локализации // Кишечные инфекции. – Киев: Здоров'я, 1989. – Вып. 21. – С. 82-84.
6. Ярков А.Н., Павлова Л.С. Генерализованные формы клебсиеллезной инфекции у взрослых // Материалы съезда врачей-инфекционистов (г. Суздаль). – Москва-Киров, 1992. – Т. 1. – С. 386-389.

7. Котова А.П. Значение биологических свойств возбудителей и состояние микробного ценоза при сальмонеллезах: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1988. – 43 с.

8. Мельников И.И., Гимранов М.Т. Ферменты патогенности (вирулентности) бактерий // Сб. научн. работ. – Уфа, 1972. – Т. 18. – С. 571-574.

9. Тимаков В.Д., Кудлай Д.Г., Петровская В.Г., Миронова Т.И. Ферментативная активность бактерий в связи с их вирулентностью // Журн. микробиол. – 1968. – № 3. – С. 3-16.

10. Петровская В.Г. Ранние этапы инфекционного процесса // Там же. – 1977. – № 4. – С. 11-20.

11. Бондаренко В.М., Попов В.Л., Тимофеева И.Т. Взаимодействие *Citrobacter freundii* с эпителиальными клетками и макрофагами in vitro // Там же. – 1981. – № 6. – С. 64-67.

12. Бондаренко В.М., Баркус М.М., Брилис В.И., Ланцнер А.А. Гемагглютинирующая и адгезивная способность штаммов клебсиелл и энтеробактеров // Там же. – 1987. – № 7. – С. 3-7.

13. Брилис В.И., Брилис Т.А., Ланцнер Х.Г., Ланцнер А.А. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // Лабор. дело. – 1986. – № 4. – С. 210-212.

14. Соколов В.Ю. Ускоренный метод определения антилизотимной активности микроорганизмов // Там же. – 1991. – № 6. – С. 64-65.

15. Горская Е.М., Бондаренко В.М., Шагенова Ш.Ф. и др. Определение протеолитической активности микроорганизмов // Журн. микробиол. – 1995. – № 3. – С. 116-120.

16. Куликов А.Н., Бондаренко В.М., Лыкова Е.А. и др. Особенности казеинолитической активности содержимого толстой кишки при дисбиотических состояниях // Там же. – 1998. – № 1. – С. 80-83.

PATHOGENICITY FACTORS OF ENTEROBACTERIA ELICITED FROM PATIENTS WITH MIXED INTESTINAL INFECTIONS

S.A. Derkach, A.I. Nosatenko, V.S. Kopcha, O.V. Stolnykova, M.I. Drach, V.S. Didyk

SUMMARY: Peculiarities of bacteria from group of Salmonella, Klebsiella, Proteus, Enterobacter have been investigated in the patients with acute bowel infections (ABI) of mixed etiology. The presence of pathogenicity factors in adhesive bacteria as well as bacteria with hemagglutinins and anti-lysozyme activity domination was confirmed in the patients with ABI of mixed etiology. The necessity of selection and studying of the adhesines that could be epidemic markers for differentiation of slight pathogenic bacteria pathogenicity. The indices of proteolytic activity of feces supernatant could be applied for preliminary diagnostics of mixed ABI.

© Корнійчук О.П., Данилейченко В.В., Бобровник А.Д., 2002
УДК 616.34-008.87+616-08

О.П. Корнійчук, В.В. Данилейченко, А.Д. Бобровник

ІНФОРМАТИВНА ЦІННІСТЬ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ ДІАГНОСТИЦІ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького

Досліджено мікробіоценоз кишечника у хворих з неінфекційними хронічними запальними захворюваннями травного каналу. Відмічено відмінності в мікробіоценозі хворих з різними проявами порушення морфокінетичної функції кишечника. У хворих із закрепками зафіксовано зниження рівня біфідофлори, підвищення рівня гемолітичних ешерихій. Діарейний синдром супроводжувався зниженням рівня бактероїдів і підвищенням рівня цит-

ратасимілюючих ентеробактерій. Оптимальний комплекс лікувальних засобів може бути підібраний лише на основі мікробіологічних досліджень з урахуванням бактероїдної ланки.

Мікрофлора травного каналу, що перебуває в симбіотичних відношеннях з людським організмом, несе значне функціональне навантаження і будь-які зміни з боку мікробного пейзажу кишеч-

ника – якісні чи кількісні – відбиваються на функціональному стані органів травлення.

Мікробіоценоз товстої кишки називають певним «екстракорпоративним органом», що складається з множини мікроорганізмів, кількість яких перевищує кількість клітин в організмі людини [1]. Мікробні асоціації представлені мукозною (криптовою) і просвітною флорою. У випорожненні, очевидно, більшою мірою потрапляє просвітна флора, через що результат бактеріологічного дослідження калу є не абсолютною копією стану заселення слизової кишечника мукозною мікрофлорою. Крім того, розрахунок кількісного рівня окремих груп і видів мікроорганізмів на 1 г випорожнень не враховує швидкості евакуації кишкового вмісту і відповідно рівня всмоктування води, через що кількісне визначення має відносний характер. Проте дослідження фекалій залишається актуальним, оскільки не потребує інвазивних методів забору матеріалу, а мікробний склад випорожнень, як свідчить досвід власних досліджень, в кожній окремої людини носить відносно стабільний характер.

В останні роки традиційний (класичний) метод вивчення кількісного і видового складу мікрофлори кишок, основною перевагою якого є кількісний посів і багатовекторність дослідження, розширений за рахунок анаеробної ланки кишкового біотопу – бактероїдів та анаеробних коків [2], що дає можливість виявити глибину змін з боку мікробіоценозу кишечника, оскільки бактероїди є найбільш чутливою ланкою бактерій до дії екзо- й ендогенних факторів [3]. Крім того, ця група мікроорганізмів бере участь в багатьох метаболічних процесах і виявлення будь-яких зсувів в анаеробному спектрі мікробів допомагає встановленню основного діагнозу. Абсолютно необхідним слід вважати дослідження анаеробної флори при псевдомембранозному коліті й інших медикаментозних діареях.

Метою цього дослідження було вивчення інформативності бактеріологічної діагностики хронічних захворювань травного каналу, патогенез яких є одним із найскладніших.

Матеріали і методи

Оскільки однією з основних функцій мікрофлори кишок є морфокінетична, проведено дослідження хворих з неінфекційними запальними захворюваннями травного каналу, яких умовно поділено на дві групи. До I групи віднесли 38 хворих з хронічним колоностазом (у частини з них виявлено доліхо-

сигму), до II групи – хворих з хронічною діареєю (54 особи), яких попередньо було обстежено на предмет патогенної мікрофлори (результати від'ємні). Дослідження мікробного пейзажу кишечника проводили бактеріологічним методом з використанням стандартних живильних середовищ [4]. Для висівання анаеробної мікрофлори матеріал забирали у попередньо регеноване тіогліколеве середовище, а для приготування розведень використовували фізіологічний розчин з додаванням гемолізованої крові. Для забезпечення анаеробних умов використовували поліетиленові пакети системи *GasPack* з киснезв'язуючою сумішшю фірми «*bioMerieux*».

Бактерій досліджували за допомогою систем біохімічної ідентифікації CIP-1, CIP-2, *ENTERO-test* («Лахема», Чехія), API-20A («*bioMerieux*»).

Результати досліджень та їх обговорення

Результати дослідження, як видно з таблиці 1, свідчать про значні відмінності у мікробному пейзажі хворих з констипаційним синдромом (I група) та діареями (II група). У хворих обох груп в кількісному відношенні рівень типових ешерихій практично не відрізнявся від загальноприйнятих за норму величин. У пацієнтів I групи він становив $8,0 \pm 1,4$ Ig КУО/г, у хворих II групи – $7,0 \pm 1,4$ Ig КУО/г. У хворих з констипаційним синдромом встановлено деяке зниження біфідофлори порівняно з II групою, у яких суттєво зменшувалась кількість бактероїдів. У пацієнтів I групи значно частіше (у 3,2 разу) висівали гемолітичні ешерихії. А от у хворих з діареєю вищою виявилась активність умовно патогенних аеробних бактерій (так званих цитратасимільюючих), до яких відносять представників родів *клебсієла*, *цитробактер*, *ентеробактер*. В осіб із закрепками майже у 10 разів частіше висівали неферментуючі бактерії (*псевдомонади*, *ацинетобактер*), а також *кlostридії*. У цілому кокова мікрофлора, як аеробна, так і анаеробна, активнішою виявилась у хворих I групи, а грибова, навпаки, – в пацієнтів з діареєю.

Підвищення рівня висівання з фекалій не властивої для даного біотопу мікрофлори (зокрема, неферментуючих бактерій) може трактуватися як зниження адгезії *ентеробактерій* та інших облигатних представників автохтонної флори травного каналу до слизової через зміни запального характеру, які відбиваються на рецепторних властивостях *ентероцитів*. Саме при субатрофічних й атрофічних станах кишечника, які передують розвиткові онкологічних захворювань травного каналу, частіше виявляють бактерії зі зниженою біохімічною активністю.

Таблиця 1

Мікробіоценоз кишок хворих з хронічними запальними захворюваннями кишечника

Мікроорганізми	I група (закреп)		II група (діарея)	
	Частота висівання (%)	Кількість бактерій в 1 г фекалій (lg КУО)	Частота висівання (%)	Кількість бактерій в 1 г фекалій (lg КУО)
Біфідобактерії	98,0±1,2	6,7±0,3	98,0±1,4	7,3±0,4*
Бактероїди	92,0±2,0	8,7±1,6	86,0±1,6*	6,7±1,4
Лактобацили	98,0±1,2	6,8±1,2	98,0±1,4	7,4±0,4
Ешерихії				
негемолітичні	100,0	8,0±1,4	100,0	7,0±1,4
гемолітичні	48,2±0,8	7,2±0,4	15,0±2,8*	6,2±0,3*
Протеї	25,0±4,8	3,2±5,0	20,0±1,8	4,8±0,9
Інші цитратасимілюючі бактерії	30,0±3,6	5,7±1,2	40,0±5,2*	6,2±1,4
Неферментуючі бактерії	20,0±3,8	5,8±1,1	2,5±0,5*	6,1±1,2
Ентерококи	95,0±1,9	7,0±1,0	70,0±12,0	6,2±1,1
Пептострептококи	80,0±12,0	5,6±0,9	50,0±9,0	5,7±0,9
Клостридії	82,0±1,4	5,2±1,9	48,0±0,5*	3,6±0,7
Стафілококи				
коагулазонегативні	20,0±1,8	5,6±1,0	10,0±0,7	4,0±0,6
коагулазопозитивні	2,0±0,2	4,8±0,6	1,0±0,1	4,2±0,8
Дріжджоподібні гриби	10,0±0,9	3,7±0,6	33,0±0,6*	4,7±0,8

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з I групою (P<0,05).

Корекція мікробного пейзажу є необхідним елементом в лікуванні подібних станів. У ряді робіт [5, 6], присвячених вивченню патогенезу онкологічних захворювань товстої кишки, показано, що при констипаційному синдромі створюються умови для полегшеної передачі генетичної інформації між клітинами, що веде до модифікації синтетичних процесів, внаслідок чого можуть продукуватися патогени, у тому числі й онкогени.

Висновки

1. Наведені результати бактеріологічних досліджень свідчать про значну відмінність у показниках мікробного пейзажу хворих з різними клінічними проявами захворювань травного каналу. Вони ілюструють направленість змін у мікробіоценозі кишок при станах, етіопатогенетичні механізми яких мають багатofакторний характер.

2. Виявлено підвищений рівень висівання гемолітичних ешерихій, у яких набуття здатності продукувати токсин кон'югативно чи трансдуктивно передається плазмідами.

3. Оптимальний комплекс лікувальних заходів, що включає використання антибактерійних, ферментних, десенсибілізуючих препаратів, біопрепаратів чи пробіотиків, може бути підібраний лише з

урахуванням результатів мікробіологічного обстеження, що передбачає й дослідження бактероїдної ланки.

Література

1. Захаренко С.М. Микроэкология человека – непознанная реальность (О статье А.Н. Маянского "Дисбактериозы: иллюзии и реальность") // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 79-80.
2. Раевский К.К., Добрынин В.М., Кочеровец В.И. и др. Совершенствование микробиологической диагностики дисбактериозов // Вестн. Росс. АМН. – 1997. – № 3. – С. 13-17.
3. Козлова Н.В., Спирина Т.С., Жиленко М.И., Яковлева Н.И. Состояние кишечного микробиоценоза и его коррекция у беременных, проживающих в условиях повышенного радиационного загрязнения // Антибиотики и химиотерапия. – 1994. – Т. 39, № 6. – С. 44-47.
4. Діагностика і лікування дисбактеріозу кишечника у ревматологічних хворих: Метод. реком. – Київ: Знання. – 1999. – 22 с.
5. Затула Д.Г. Микроорганизмы, рак и противоопухолевый иммунитет. – Киев: Наукова думка, 1985. – 248 с.
6. Moore W.E., Moore L.H. Intestinal Floras of Populations that Have a High Risk of Colon Cancer // Applied and Environmental Microbiology. – 1995. – N 11. – P. 3202-3207.

THE INFORMATIVE VALUE OF MICROBIOLOGICAL RESEARCHES IN DIAGNOSTICS OF CHRONIC DISEASES OF INTESTINAL TRACT

O.P. Korniychuk, V.V. Danyleichenko, A.D. Bobrovnyk
SUMMARY. Colon microbiocenosis was studied in 38 patients with chronic constipations and in 54 patients with chronic diarrhea. Essential differences in a microbiocenosis of patients with various clinical symptoms were detected. In constipations persons

some lowering of bifidoflora level and rising of a level of hemolytic strains of E. coli was marked. Diarrhea was associated with a decreased Bacteroides count (down on 23 %) and increased cytrat-assimilative enterobacteria count. The frequency of isolation of nonfermentative bacilli has appeared higher (almost in 10 times) for patients with constipations. The optimal complex of medical measures can be selected only on the basis of results of microbiological researches with allowance for Bacteroides.

© Андрейчин М.А., Морочковський Р.С., 2002
 УДК 616.988.25-002.954.2-085.281.8

М.А. Андрейчин, Р.С. Морочковський

ЗАСТОСУВАННЯ ЛАФЕРОНУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА КЛІЩОВИЙ ЕНЦЕФАЛІТ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського,
 Волинська обласна інфекційна лікарня

Обстежено 150 хворих на різні клінічні форми кліщового енцефаліту. Порівняно лікувальну ефективність лаферону з ефективністю протиенцефалітного імуноглобуліну і базисної терапії. Аналіз найближчих і віддалених результатів із застосуванням 3 схем фармакотерапії показав, що ефективність лаферону не поступається специфічному імуноглобуліну, а за деякими критеріями навіть переважає його.

Незважаючи на те, що проблема кліщового енцефаліту давно вивчається, лікування хворих досі залишається невирішеним [1]. Такий ефективний препарат, як специфічний імуноглобулін проти кліщового енцефаліту, в Україні не випускають. Водночас, враховуючи неідентичність різних штамів вірусу у різних регіонах, які мають антигенні відмінності, слід припустити, що застосування імуноглобуліну російського виробництва є більш ефективним щодо форм захворювання, спричинених східним варіантом вірусу кліщового енцефаліту [2]. Це спонукає до пошуків нових способів лікування хворих [3, 4]. Застосування рекомбінантних α -інтерферонів є перспективним у лікуванні нейроінфекцій вірусного генезу та безпосередньо кліщового енцефаліту [4-6].

Матеріали і методи

Обстежено 150 хворих на кліщовий енцефаліт. Вік пацієнтів становив від 7 до 72 років. Розподіл за віком відбувся таким чином: до 10 років – 3 (2,0 %), від 11 до 17 років – 26 (17,3 %), від 18 до 20 років – 10 (6,6 %), від 21 до 30 років – 33 (22,0 %), від 31 до 40 років – 25 (16,7 %), від 41 до 50 років – 19 (12,7 %), від 51 до 60 років – 19 (12,7 %), від 61 до 70 – 12 (8,0 %), старші 70 років – 3 (2,0 %). Із них чоловіків – 69 (46,0 %), жінок – 81 (54,0 %).

При визначенні форми та ступеню тяжкості захворювання брали до уваги клінічні дані: виразність і тривалість гарячки, інтоксикаційного синдрому, менингеальних симптомів, наявність дифузної та вогнищевої симптоматики ушкодження ЦНС, а також дані люмбальної пункції та показники біоелектричної активності головного мозку. У 60 (40,0 %) пацієнтів виявлено гарячкову форму захворювання, у 61 (40,7 %) – менингеальну, у 20 (13,3 %) – менингоенцефалітну, у 7 (4,7 %) – енцефалітну та у 2 (1,3 %) – поліомієлітоподібну форму.

Усі випадки підтверджені серологічно з наростанням титрів антитіл у РЗК із специфічним діагностиком у динаміці чи первинними високими титрами – 1:80 і вище.

Пацієнти були розділені на 3 групи. Першу (контрольну, 60 хворих) склали особи, які отримували лише загальноприйнятну базисну терапію – дезінтоксикаційну, дегідратаційну, симптоматичну. З них гарячкову форму мали 20 (33,3 %),

менінгеальну – 30 (50,0 %), менінгоенцефалітну – 7 (11,7 %), енцефалітну – 3 (5,0 %). У другу групу ввійшли 30 пацієнтів, які поряд із базисною терапією отримували протиенцефалітний імуноглобулін. Гарячкова форма в цій групі діагностована у 10 (33,3 %) пацієнтів, менінгеальна – у 15 (50,0 %), менінгоенцефалітна – у 5 (16,7 %). Енцефалітної та поліомієлітоподібної форм у цій групі не було. Хворим третьої групи (дослідної, 60 осіб) поряд із патогенетичним лікуванням призначали лаферон дозою 1 млн МО 1 раз на день від 3 до 10 днів, залежно від форми захворювання (при гарячковій – 3-5 днів, при менінгеальній – 7, при інших – 10 днів). У дослідній групі гарячкову форму кліщового енцефаліту встановлено у 30 (50,0 %) пацієнтів, менінгеальну – у 16 (26,7 %), менінгоенцефалітну – у 8 (13,3 %), енцефалітну – у 4 (6,7 %), поліомієлітоподібну – у 2 (3,3 %).

Спинномозкову пункцію виконували при поступленні хворих у стаціонар. Контрольну пункцію робили на 10-12-й день лікування. ЕЕГ обстеження проводили на початку та в кінці лікування.

Ефективність лікування оцінювали за клінічними та лабораторними даними залежно від форми захворювання та методу проведеної терапії.

Результати досліджень та їх обговорення

У більшості захворювання почалось гостро з підвищення температури тіла, нудоти, блювоти та виражених симптомів інтоксикації. У 63 хворих (48,2 %) мав місце короткочасний продром, який проявлявся загальною слабкістю, болем голови, м'язовими болями ще до виникнення гіпертермії. Тривалість його була від 1 до 10 днів, у середньому $2,4 \pm 0,5$ дня.

Підвищення температури тіла спостерігалось у 99,3 %. При поступленні хворі скаржились на біль голови, переважно розлитого характеру (97,3 %). Запаморочення відмічали 27,3 % осіб. Нудота і блювота турбували 20,7 % пацієнтів, міалгії – 32,0 %. Під час огляду приблизно з однаковою частотою виявлялись блідість і гіперемія шкіри обличчя з ін'єкцією судин склер (відповідно 24,0 та 22,7 %). У 34,0 % пацієнтів відмічено посилену пітливість шкіри, особливо долонь та стоп. З боку серцево-судинної системи частіше визначались гіпотонія (14,0 %) та тахікардія (56,0 %). У 40,7 % виявлялось збільшення розмірів печінки.

Крім болю голови, блювоти, у хворих виявлялись й менінгеальні симптоми – ригідність м'язів потилиці (у 76,7 % хворих), симптоми Керніга (54,0 %) та Брудзинського (18,7 %). Навіть у разі виникнення гарячкової форми захворювання у 43,3 % пацієнтів визначалась помірна ригідність потилич-

них м'язів, у 13,3 % – симптом Керніга, а у 8,3 % – симптоми Брудзинського. Гіперестезія шкіри встановлена у 20,7 %, ністагм – у 41,3 %. Пригнічення сухожилкових рефлексів виявлено у 30,0 % хворих, їх асиметрію – у 14,0 %. Патологічні рефлексі спостерігались у 4,0 % пацієнтів. Порушення статички виявлено у 31,3 %, координації рухів – у 46,7 %. Парези м'язів розвинулись у 5,3 % хворих, м'язові атрофії – у 3,3 %. Судоми спостерігались у 4,7 % хворих, втрата свідомості – у 8,7 %.

За даними спинномозкової пункції, яку зробили у 55,3 % пацієнтів, ліквор був, як правило, прозорим, витікав частими краплями, а у деяких осіб – струмком, що свідчило про підвищення внутрішньочерепного тиску. У лікворі спостерігалась клітинно-білкова дисоціація. Рівень цитозу коливався від 6 до 427 клітин у 1 мкл і у середньому становив $79,9 \pm 9,5$ клітин у 1 мкл. У мазках ліквору переважали лімфоцити. Лише у 12 пацієнтів (14,5 %) із менінгеальною та менінгоенцефалітною формами кліщового енцефаліту рівень нейтрофілів перевищував 58-60 %. Вміст білка у середньому становив $0,44 \pm 0,30$ г/л. Виявлено незначне зменшення рівня іонів хлору в спинномозковій рідині, у середньому до $118,0 \pm 0,8$ ммоль/л. Рівень глюкози не відрізнявся від прийнятої фізіологічної норми.

У випадку лише патогенетичної терапії (табл. 1) тривалість гіпертермії в осіб із гарячковою формою енцефаліту становила $3,8 \pm 0,5$ дня, менінгеальною – $4,8 \pm 0,6$, менінгоенцефалітною – $5,4 \pm 0,4$, енцефалітною – $6,0 \pm 1,1$ дня. Застосування протиенцефалітного гамаглобуліну дозволило скоротити період гіпертермії при гарячковій формі до $2,3 \pm 0,5$ дня, менінгеальній – до $3,3 \pm 0,4$ ($P < 0,05$), тоді як у хворих на менінгоенцефалітну форму відмічалось подовження гарячки до $21,5 \pm 13,8$ дня ($P > 0,05$). У пацієнтів, які отримували лаферон, порівняно з контрольною групою, період гіпертермії був коротшим. Так, у разі гарячкової форми він тривав $2,4 \pm 0,3$ дня ($P < 0,05$), менінгеальної – $3,4 \pm 0,3$ ($P < 0,05$), менінгоенцефалітної – $4,1 \pm 0,2$ ($P < 0,01$), енцефалітної – $2,3 \pm 0,9$ ($P < 0,01$), поліомієлітоподібної – $6,0 \pm 1,1$ дня. Порівняно з другою групою у пацієнтів дослідної групи тривалість гарячкового періоду достовірно не відрізнялася.

Біль голови у хворих, які отримували базисну терапію, у разі гарячкової форми утримувався $4,0 \pm 0,5$ дня, менінгеальної – $6,2 \pm 0,5$, менінгоенцефалітної – $8,9 \pm 1,2$, енцефалітної – $7,0 \pm 1,2$ дня. У групі, де застосовували специфічний імуноглобулін, тривалість болю голови практично не

Таблиця 1

Динаміка деяких клінічних ознак кліщового енцефаліту залежно від методу лікування

динаміка довших клінічних форм

Лікування	Число хворих	Тривалість симптомів хвороби в днях (M±m)														
		Гарячка					Біль голови					Неврологічні симптоми				
		Клінічні форми														
		Г	М	МЕ	Е	П	Г	М	МЕ	Е	П	Г	М	МЕ	Е	П
Базисна терапія	60	3,8± 0,5	4,8± 0,6	5,4± 0,4	6,0± 1,1	—	4,0± 0,5	6,2± 0,5	8,9± 1,2	7,0± 1,2	—	1,6± 0,5	9,7± 0,8	14,5± 1,4	16,3± 2,1	—
Базисна терапія+специфічний Ig	30	2,3± 0,5*	3,3± 0,4*	21,5± 13,8	—	—	4,7± 0,9	5,5± 0,8	14,3± 3,0	—	—	3,4± 0,2	7,8± 0,2	24,5± 14,5	—	—
Базисна терапія+лаферон	60	2,4± 0,3*	3,4± 0,3*	4,1± 0,2*	2,3± 0,9*	6,0± 1,1	2,8± 0,2*,**	4,1± 0,5*	5,4± 1,1*,**	3,3± 1,2*	6,0± 1,1	1,1± 0,4*,**	7,1± 0,2*,**	11,0± 1,4*	8,2± 3,3*	11,5± 5,5

Примітки: Г – гарячкова, М – менінгеальна, МЕ – менінгоенцефалітна, Е – енцефалітна, П – поліомієлітоподібна форма.

* – різниця достовірна порівняно з особами, які отримували базисну терапію ($P < 0,05$);

** – різниця достовірна порівняно з особами, які отримували специфічний імуноглобулін ($P < 0,05$).

відрізнялась від показників у контрольній групі ($P > 0,05$). Лише у разі виникнення менінгоенцефалітної форми спостерігалась тенденція до більш тривалого больового синдрому – $14,8 \pm 3,0$ дня ($P > 0,05$). Значно менше утримувалась цефалгія у хворих, які одночасно з базисною терапією отримували лаферон (порівнюючи із контрольною групою): при гарячковій та енцефалітній формах – відповідно $2,8 \pm 0,2$ та $3,3 \pm 1,2$ дня ($P < 0,05$), менінгеальній та менінгоенцефалітній – $4,1 \pm 0,5$ та $5,4 \pm 1,1$ дня ($P < 0,01$). На відміну від хворих, яким проводилась серотерапія, біль голови швидше проходив у разі гарячкової ($P < 0,05$) та менінгоенцефалітної форм ($P < 0,01$).

Неврологічна симптоматика у хворих, що отримували курс базисної терапії, мала найкоротший термін при гарячковій формі – $1,6 \pm 0,5$ дня, тоді як при менінгеальній тривала $9,7 \pm 0,8$, менінгоенцефалітній – $14,5 \pm 1,4$, енцефалітній – $16,3 \pm 2,1$ дня. Застосування протиенцефалітного імуноглобуліну суттєво не скорочувало тривалості неврологічних проявів захворювання ($P > 0,05$). У дослідній групі патологічні неврологічні симптоми визначались коротший час, ніж у контрольній ($P < 0,05$). Виявлялись переваги і порівняно з групою, де хворим вводили імуноглобулін, коли зміни з боку нервової системи раніше зникали у разі гарячкової ($P < 0,01$) та менінгеальної форм ($P < 0,05$).

Електроенцефалографічне дослідження виявляло 4 типи патологічних проявів на ЕЕГ. Один із них (I) характеризувався переважанням на ЕЕГ високоамплітудних коливань альфа-діапазону, а

також пароксизмами хвиль дельта- та тета-діапазону, що реєструвались переважно у потиличній ділянці. II тип являв собою ЕЕГ зі зниженим рівнем біоелектричної активності у поєднанні з повільними коливаннями та дифузною бета-активністю. На ЕЕГ III типу реєструвався середньоамплітудний альфа-ритм із пароксизмами повільних коливань дельта- та тета-активності, які обумовлені дисфункцією верхньостовбурових структур. Інший (IV) тип ЕЕГ представлений середньоамплітудним альфа-ритмом без ознак пароксизмальної активності з виникненням на фоні гіпервентиляції дисфункції мезо-діенцефальних структур головного мозку. У 30 % обстежених пацієнтів на ЕЕГ виявлялись епілептичні форми активності, частіше у хворих із третім типом ЕЕГ (50 %). Після лікування спостерігалась позитивна динаміка, яка у хворих із I типом ЕЕГ характеризувалась зниженням коливань альфа- та тета-діапазону, наближаючись до нормальних показників. У пацієнтів із II типом ЕЕГ у фазі одужання виявлялись зростання біоелектричних потенціалів і деяка нормалізація регіональних проявів коливань альфа-діапазону. Покращення ЕЕГ III типу проявлялось зниженням частоти та амплітуди пароксизмальних спалахів як у стані спокою, так і після гіпервентиляції. У хворих, які мали IV тип ЕЕГ, динаміки у біоелектричній активності мозку після курсу лікування виявлено не було.

Зміни, які відбувались на ЕЕГ усіх типів у динаміці, не залежали від порівнюваних методів лікування. Хоча в одного хворого, який отримував

протиенцефалітний гамаглобулін на фоні прогресивного перебігу, відбувалось поглиблення патологічних змін на ЕЕГ із значним зниженням біоелектричної активності мозку, виникненням міжпівкулевої асиметрії у діапазоні тета-активності в тім'яних частках, що свідчило про утворення вогнища в лобно-тім'яній частині.

Висновки

1. Застосування лаферону на фоні базисної терапії сприяло зменшенню тривалості суб'єктивних і об'єктивних симптомів кліщового енцефаліту.

2. За своєю ефективністю лаферон не поступається, а за деякими показниками переважає протиенцефалітний імуноглобулін.

Література

1. Черницына Л.О., Коненков В.И., Иерусалимский А.П. Оценка эффективности применения различных методов лечения клещевого энцефалита в остром периоде // Журнал неврологии и психиатрии. – 1992. – Т. 92, № 2. – С. 50-53.

2. Виноград І.А., Білецька Г.В., Лозинський І.М. та ін. Розробка імунобіологічних препаратів для діагностики і лікування кліщового та західнонільського енцефалітів // Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму інфекціоністів України (18-19 травня 2000 р., Львів). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 157-158.

3. Виноград І.А., Климчук М.Д. Актуальні питання контролю арбовірусних і рикетсійних інфекцій в Україні // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 4. – С. 5-9.

4. Устинова О.Ю. Система интерферона при менингеальной форме клещевого энцефалита, влияние интерферонотерапии на динамику клинико-лабораторных показателей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 1996. – 24 с.

5. Лаферон в лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань / За ред. А.Л. Воронцова, А.Д. Вовк, Е.В. Лукач та ін. – Рівне, 1998. – 97 с.

6. Руденко А.А., Муравская Л.В., Тринус Е.К. и др. Лаферон в лечении менингоэнцефалита // Лік. справа. – 1995. – № 3-4. – С. 109-112.

USING OF THE LAFERON IN THE COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH TICK-BORNE ENCEPHALITIS

M.A. Andreychyn, R.S. Morochkovsky

SUMMARY. 150 patients with the different clinical forms of the tick-borne encephalitis were observed. There was used traditional common medicative therapy by antiencephalitic immunoglobulin together with pathogenetic remedies and was suggested one by laferon with basic therapy. There has been analyzed the nearest and the further therapy findings whilst using of 3 schemes of the medicative therapy. We made the conclusion that laferon is as effective as specific immunoglobulin and in some cases even better.

© Колектив авторів, 2002

УДК 616.831.9-002:616.832.9-008.8

І.А. Зайцев, Г.І. Салонікіді, Л.П. Растунцев, Ю.П. Сотник, О.О. Слюсар ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СПИННОМОЗКОВОЇ РІДИНИ І ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНИЙ ТИСК У ХВОРИХ НА МЕНІНГІТ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Проаналізовано залежність між рівнем тиску спинномозкової рідини (СМР), її складом, в'язкістю і опором дренажу, які характеризують відтік СМР з краніоспінальної порожнини за градієнтом тиску. Виявлено кореляційний зв'язок між в'язкістю, складом і тиском СМР, залежність в'язкості від рівня білка при гнійних і серозних менінгітах.

Відповідно до доктрини Монро-Келлі [1], внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) є модулем взаємодії трьох об'ємів, що перебувають у замкнутій ригідній порожнині черепа: головного мозку, крові в артеріальних і венозних судинах і спинномозкової рідини у ліквороносних просторах. Якщо збільшення одного з об'ємів не компенсується зменшенням двох інших (чи хоча б одного), то ВЧТ зростає.

При менінгітах найпоширенішою причиною внутрішньочерепної гіпертензії є збільшення об'єму СМР через порушення її дренажу з порожнини черепа внаслідок обтурації шляхів відтоку (гіпотетичні канали в арахноїдальних ворсинках) продуктами запалення (фібрин, білковий і клітинний детрит, лейкоцити та ін.) [2].

Раніше нами на невеликій групі хворих на менінгіт було показано, що в розпал захворювання існує залежність між тиском СМР, її складом (кількістю клітин і білка) і в'язкістю [3].

Метою цієї роботи є поглиблене вивчення залежності між тиском СМР, її складом, в'язкістю й опором дренажу (ОД) – інтегральним показником, що характеризує відтік СМР з краніоспінальної порожнини за градієнтом тиску [3].

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 86 хворих на менінгіт (60 – на гнійне і 26 – на серозне запалення оболонок головного мозку). У 70 був тяжкий перебіг недуги (у тому числі в 51 хворого на гнійний менінгіт). ОД СМР було вивчено у 18 хворих з тяжким перебігом гнійного менінгіту. Дослідження виконані безпосередньо при госпіталізації пацієнтів до початку лікування.

Усім хворим зроблене рутинне дослідження СМР. В'язкість ліквору визначали за допомогою капілярного віскозиметра.

Для проведення ліквородинамічних досліджень у спінальний субарахноїдальний простір вводили одноразовий підключичний катетер діаметром 1 мм, який потім з'єднували з датчиком венозного тиску поліграфа «Салют». Точність виміру склала $\pm 0,1$ Торр, швидкість руху паперу – 60 мм/хв.

В основі виміру опору відтоку СМР лежить болюсний ліквородинамічний тест. Використана методика відрізнялася від описаної [4] у зв'язку з необхідністю забору ліквору для рутинного дослідження і віскозиметрії: вилучений ліквор заміщався фізіологічним розчином, а потім проводився сам тест. При цьому неминуче виникала похибка виміру, пов'язана з необхідністю встановлення нового рівноважно-стійкого стану ВЧТ, що мало відрізняється від початкового. Ця похибка не дозволяє зіставляти отримані результати ОД з вимірюваними за класичною методикою, однак їх можна порівнювати між собою (докладне теоретичне обґрунтування наведене в роботі) [4].

Після введення катетера вимірювали лікворний тиск (Р) і витягали 3-3,5 мл СМР для рутинних досліджень і віскозиметрії. Потім у катетер вводили приблизно таку ж кількість фізіологічного розчину зі швидкістю 1 мл/хв, поки тиск не досягав початкового. Через 5-20 хв, коли тиск СМР стабілізувався на деякому значенні P_0 , звичайно близькому до Р, у спинномозковий канал через катетер вводили додаткову

кількість фізіологічного розчину (DV, у цьому дослідженні 4-9 мл) зі швидкістю 3-4 мл/хв і знову реєстрували тиск СМР P_1 . Потім будували графік зниження тиску. На ділянці швидкого падіння тиску вибирали деяку точку, тиск у якій P_2 значно відрізнявся б від P_1 , і визначали час (Т), протягом якого тиск знизився з P_1 до P_2 . ОД СМР визначали за формулою 1:

$$R = \frac{T \times P_0}{PVI \times \log_{10} \left(\frac{P_2 \times P_1 - P_0}{P_1 \times P_2 - P_0} \right)}, \quad (1)$$

де R – опір дренажу СМР;

PVI – індекс об'єм-тиск, який визначали за формулою 2:

$$PVI = \frac{\Delta V}{\log_{10} \left(\frac{P_1}{P_0} \right)}, \quad (2)$$

У жодному із спостережень субарахноїдальна інфузія не супроводжувалася погіршенням стану хворих.

Результати досліджень та їх обговорення

Виявлено закономірні відмінності у складі СМР хворих на гнійний і серозний менінгіт у розпал недуги (табл. 1). В'язкість ліквору у хворих з гнійним запаленням мозкових оболонок більше ніж у 1,2 разу перевищувала значення при серозних менінгітах.

У процедурі покрокового регресійного аналізу вивчили залежність в'язкість–склад СМР. Як незалежні показники розглядалися кількість білка, клітин і вміст у лікворі нейтрофілів (лімфоцитів). Отримане регресійне рівняння (формула 3) показує, що найбільш значущий вплив на в'язкість має кількість білка і характер запальних змін у СМР.

$$\eta = 0,832 + 0,0052 \times H + 0,0001 \times B, \quad (3)$$

де: η – в'язкість, Н – вміст нейтрофілів (%), Б – кількість білка в СМР (мг/л) (коефіцієнт множинної кореляції $r=0,86$, $P<0,05$).

Відомо, що в'язкість крові передусім залежить від кількості клітинних елементів і білка (найзначніший вплив на в'язкість має кількість фібрину) [5, 6]. Виявлені відмінності в залежності в'язкість–склад СМР від відомих закономірностей для крові можуть бути пояснені відносно невеликим, порівняно з кров'ю, вмістом клітин навіть у патологічно зміненому лікворі. Зв'язок між в'язкістю і питомою вагою нейтрофілів у СМР пояснюється більшою кількістю білка (табл. 1) і фібрину в СМР хворих на гнійний менінгіт [4].

Таблиця 1

Склад, в'язкість і тиск СМР у хворих на менінгіт у розпалі захворювання

Показник	Характер менінгіту	
	гнійний	серозний
Білок (мг/л)	1417,39±191,14	857,83±139,94
Цитоз (мм ³)	1594,50±390,16	190,26±67,72
Лімфоцити (%)	28,09±4,31	67,43±5,71
Нейтрофіли (%)	71,91±4,31	32,57±5,71
В'язкість, од.	1,36±0,04	1,09±0,04
Тиск СМР (мм водн. ст.)	223,70±6,13	179,13±6,09

Примітка. Різниця між усіма показниками хворих на гнійний і серозний менінгіт достовірна ($P<0,05$).

Ми знайшли помірний кореляційний зв'язок між тиском СМР, її складом ($r=0,62$, $P<0,05$ з цитозом; $r=0,72$, $P<0,05$ – з кількістю білка) і в'язкістю ($r=0,68$, $P<0,05$).

Виявлена закономірність, з одного боку, відбиває велику величину тиску СМР у обстежених хворих на гнійний менінгіт (табл. 1), з іншого – вказує на природу лікворної гіпертензії: відомо, що через арахноїдальні ворсинки, що є місцем гіпотетичного відтоку СМР, не проходять частки, розмір яких перевищує 7,5 мкм, тобто зіставні з величиною еритроцита. Більші формені елементи, такі як лейкоцити, а також згустки фібрину, клітинний детрит, можуть викликати обтурацію «клапанного механізму» ворсин і розвиток резорбтивної гідроцефалії [7].

Необхідно звернути увагу на відсутність жорсткої залежності між складом і тиском СМР. Це пов'язано з тим, що крім зростання об'єму СМР, існують й інші причини лікворної гіпертензії: збільшення об'єму мозку через його набряк, кількості крові в церебральних судинах через індукований лікворною гіпертензією венозний застій. Проведення ліквородинамічних тестів є необхідною умовою для визначення причин підвищення ВЧТ у хворих на менінгіт [8].

Для підтвердження теоретичної залежності порушення дренажу СМР від обтурації шляхів відтоку продуктами запалення, у частини хворих була вивчена залежність опору відтоку ліквору від його в'язкості.

При цьому враховували такі обставини. Раніше показано [9], що дренаж через ворсини здійснюється в тому випадку, якщо різниця між ВЧТ і тиском у венозних синусах головного мозку перевищує 20-50 мм водн. ст. Уводячи болус і збільшуючи тиск СМР, ми індукуємо реабсорбцію «надлишку» СМР через арахноїдальні ворсинки

в кров. Таким чином, ОД при менінгітах може зростати, з одного боку, за рахунок того, що СМР стає більш в'язкою і для її протікання через канали потрібен більший градієнт тиску або триваліший відрізок часу; з іншого боку, за рахунок того, що зростає опір рухові в каналах внаслідок їх обтурації (часткової) або зменшення кількості каналів (повна обтурація частини з них).

Як і очікувалося, між ОД і в'язкістю СМР існує помірний кореляційний зв'язок ($r=0,61$, $P<0,05$). З врахуванням вищевикладеного, відсутність тіснішої залежності може бути зумовлена декількома причинами. По-перше, не доведено, що перенос СМР через ворсинки здійснюється безупинно, шляхом перетікання, а не дискретно, наприклад, за допомогою гігантських вакуолей, виявлених при електронній мікроскопії [10]. Очевидно, що в останньому випадку в'язкість СМР відіграє меншу роль, ніж у першому. По-друге, ОД залежить і від властивостей самих шляхів відтоку (їх обтурації), а не тільки від збільшення в'язкості рідини, що по них протікає. По-третє, необхідно враховувати, що існують інші механізми видалення СМР з ліквороносних шляхів і, у першу чергу, – активна резорбція ліквору хоріоїдальними сплетіннями шлуночків мозку [11]. Рідина видаляється, прямуючи за натрієм, переміщуванням через ГЕБ за допомогою натрій-калієвої помпи [12]. Альтернативні шляхи відтоку набувають особливу значущість при обтурації арахноїдальних ворсин, як це буває при менінгіті і субарахноїдальному крововиливі [13].

Таким чином, зміна фізико-хімічних властивостей СМР спричиняє закономірне збільшення опору відтоку ліквору, внаслідок чого його об'єм збільшується. Збільшення об'єму СМР є найпоширенішою причиною лікворної гіпертензії у хворих на менінгіт. У той же час відсутність суворої залеж-

ності між складом і тиском СМР вказує на значущість набряку головного мозку і порушень мозкового кровотоку в генезі внутрішньочерепної гіпертензії.

Висновки

1. В'язкість СМР зумовлена її складом: вона вища у хворих на гнійний менінгіт і залежить від кількості білка в лікворі.

2. Для хворих на менінгіт існує закономірність: чим вища в'язкість, тим більший тиск СМР.

3. Першопричиною лікворної гіпертензії при менінгітах є збільшення об'єму СМР через підвищення опору відтоку більш в'язкого ліквору і/або часткової обтурації шляхів відтоку продуктами запалення.

Література

1. Ludberg N. The Saga of Monro-Kellie Doctrine // Intracranial Pressure V.: Materials of International Symposium / Ed. by S. Ishii, H. Nagai & M. Brock. – Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1983. – P. 68-79.

2. Dacey R.G., Welsh J.T., Sceld W.M. Bacterial meningitis: changes of cerebrospinal fluid outflow resistance // Intracranial Pressure 4 / Ed. by Shulman K., Marmarou G.M., Brock M. – Berlin, 1980. – P. 350-353.

3. Зайцев І.А., Савченко І.С., Растунцев Л.П., Сотник Ю.П. Вплив фізико-хімічних властивостей спинномозкової рідини на розвиток внутрішньочерепної гіпертензії при менінгітах // Актуальні питання клінічної інфектології: Матеріали V з'їзду інфекціоністів України (7-9 жовтня 1998 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – С. 301-302.

4. Marmarou A., Shulman K., Rosende R.M. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics // J. Neurosurg. – 1978. – V. 48. – P. 332-344.

5. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадріна Н.Х. Реология крови. – М.: Медицина, 1982. – 272 с.

6. Цветанова Е.М. Ликворология: Пер. с болг. – К.: Здоров'я, 1986. – 372 с.

7. Rotteberg D.A. The pathophysiology of intracranial hypertension // Intracranial Pressure 4 / Ed. by Shulman K., Marmarou G.M., Brock M. – Berlin, 1980. – P. 517-519.

8. Зайцев И.А. Значение ликвородинамических исследований для объективизации тяжести заболевания при менингитах // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 5. – С. 49-51.

9. Welch K., Fridman V. The cerebrospinal fluid valves // Brain. – 1960. – V. 83. – P. 454-469.

10. Tripathi R.C. Vacuolar transcellular channels as a drainage pathway for cerebrospinal fluid // J. Physiol. – 1974. – V. 239. – P. 195-206.

11. Перехвальская Т.В., Курдубан Л.И., Горюнова Т.Е., Финкинштейн Я.Д. Влияние вазопрессина, альдостерона и ангиотензина на проницаемость хориоидального сплетения для воды // Физиол. журн. – 1987. – № 3. – С. 424-429.

12. Wright E.M., Wildntr G., Rumrich G. Fluid secretion by the frog choroid plexus // Exp. Eye Res. – 1977. – V. 25, Suppl. – P. 149-155.

13. Fuhrmeister U., Ruether P., Dommasch D., Gaab M. Alteration of CSF hydrodynamic following meningitis and subarachnoid hemorrhage // Intracranial Pressure 4 / Ed. by Shulman K., Marmarou G.M., Brock M. – Berlin, 1980. – P. 241-244.

PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF CEREBROSPINAL FLUID AND INTRACRANIAL PRESSURE IN MENINGITIS PATIENTS

I.A. Zaitsev, H.I. Salonikidi, L.P. Rastuntsev, Yu.P. Sotnyk, O.O. Sliusar

SUMMARY. It has been analysed the dependence between the pressure of cerebrospinal fluid (CSF), its composition, viscosity and resistance of the drainage which characterize the outflow of CSF from craniospinal cavity according to gradient of pressure. It has been revealed a correlationship between viscosity from the level of protein in purulent and serosity meningitis.

О.О. Крюгер

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ І БІЛКІВ У ДІТЕЙ З МЕНІНГІТАМИ ТА МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТАМИ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

При ураженні нервової системи інфекційного генезу (менінгітах і менінгоенцефалітах) виникає порушення стану перекисного окислення ліпідів і білків, що, в свою чергу, проявляється активацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і білків (ПОБ) й зниженням активності антиоксидантної системи в гострому періоді недуги. У період одужання нормалізується активність цих систем. Зміни зазначених показників перебувають у прямій залежності від тяжкості й періоду хвороби.

Ураження нервової системи при інфекційних хворобах займає значне місце в структурі захворюваності і дитячої смертності і є серйозною загрозою для одужання, гармонічного і повноцінного розвитку дитини.

У медичній практиці широко використовуються методи дослідження вмісту ліпідів і білків при різних захворюваннях, у тому числі й нейроінфекціях, як з метою діагностики, так і контролю за лікуванням. Проте, при певних станах в організмі відбуваються процеси пероксидації ліпідів і білків, які, в свою чергу, негативно впливають на функції гомеостазу. Процеси ПОЛ і ПОБ є компенсаторними реакціями організму на виникнення запального процесу при ураженні нервової системи інфекційного генезу. Підсилення вільно-радикального окислення (ВРО) ліпідів і біополімерів в організмі неминуче призводить до розвитку морфофункціональних змін – синдрому пероксидації (СП), який характеризується пошкодженням мембран, інактивацією та трансформацією ферментів, пригніченням поділу клітин і накопиченням інертних продуктів полімеризації [1, 2]. Якщо стан ПОЛ при різних захворюваннях вивчено достатньо широко, то ПОБ, або окисна модифікація білків, є одним з малодосліджених розділів медичної хімії. Принцип окисної модифікації білків ґрунтується на реакції взаємодії окисних амінокислотних залишків білків з 2-4-динітрофенілгідразином з утворенням похідних 2-4-динітрофенілгідразону. При активації ПОБ утворюються активні форми кисню в результаті відновлення молекул кисню, до яких належать $O_2^{\cdot-}$, $HO\cdot$, H_2O_2 ,

$OH^{\cdot}$, а також альдегідні і кетонів амінокислотні залишки, які, в свою чергу, й викликають окисну деструкцію не тільки ліпідів, але й білків [3].

Матеріали і методи

Обстежено 25 хворих дітей (15 хлопчиків і 10 дівчаток; 9 до 2 років, 9 віком 4-6 років, 7 – 6-10 років) з ураженням нервової системи при інфекційних хворобах. У 8 пацієнтів діагностовано серозний менінгоенцефаліт, у 8 – гострий гнійний неменінгококовий менінгоенцефаліт, у 7 – гострий гнійний менінгіт менінгококової етіології, у 2 – гострий менінгококовий менінгіт з менінгококцемією. Загальний стан всіх обстежених при госпіталізації розцінено як тяжкий.

Активність антиоксидантної системи визначали за вмістом каталази в сироватці крові [4]. Систему ПОЛ досліджували шляхом визначення тіобарбітурової кислоти (ТБК ПОЛ) [5, 6], загальні ліпіди – за методом Ю.А. Баришкова і Ю.Є. Вельтищева [7], ПОБ – методом Є.Є. Дубініної і С.О. Бурмістрова [3].

Матеріалом для дослідження була сироватка крові, яку забирали при госпіталізації дитини (1-3-й день недуги), у період розпалу (4-5-й день) і в період одужання. Контролем служили результати дослідження цих показників у 10 здорових дітей.

Результати досліджень та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що зміни показників ПОЛ і ПОБ не залежать від етіологічного чинника і локалізації патологічного процесу, а зумовлені тільки тяжкістю і періодом хвороби. Це дало підставу об'єднати цих хворих в одну групу за тяжкістю.

Результати дослідження ПОЛ і ПОБ у сироватці крові хворих з різними формами нейроінфекцій наведено в таблиці 1.

При госпіталізації у сироватці крові дітей відзначено зниження вмісту каталази на 30-50 % ($P<0,005$) і загальних ліпідів на 20-28 % ($P<0,005$). У цей період змінюється й перекисне окислення ліпідів і білків: підвищується рівень ТБК-активного продукту ПОЛ і підвищення активності ПОБ на 12 % порівняно з контрольною групою ($P<0,005$).

Таблиця 1

Показники активності антиоксидантної системи, перекисного окислення ліпідів, перекисного окислення білків у сироватці крові дітей з менінгітами і менінгоенцефалітами ($M \pm m$)

Показник	Норма (n=10)	При госпіталізації	Період розпалу	Період одужання
Каталаза, ум. од.	12,50±0,05	8,90±0,05	10,01±0,05	12,01±0,05
Загальні ліпіди (ЗЛ), г/л	3,5±0,4	2,5±0,3	2,9±0,1	3,0±0,1
ТБК ПОЛ, нмоль/мг ЗЛ	21,8±10,4	23,8±0,1	22,5±0,1	21,6±0,8
ПОБ, од. екс. білка	50,1±0,9	56,3±2,1	52,2±1,0	51,5±0,8

У період розпалу на фоні комплексного лікування, яке включало антибактерійну, патогенетичну (дезінтоксикаційну та інфузійну терапію, застосування інгібіторів протеолітичних ферментів, вітамінотерапію, препарати антиоксидантної дії) і симптоматичну терапію, паралельно з покращенням загального стану хворих спостерігається тенденція до поступової нормалізації показників. Так, вміст каталази підвищується, залишаючись достовірно зниженим порівняно з нормою ($P < 0,005$). Вміст загальних ліпідів у цей період підвищується, але продовжує залишатися зниженим. Активація перекисного окислення ліпідів і білків знижувалась на 4-7 %, порівняно з показниками при госпіталізації, і перевищувала нормальні показники на 3-4 %.

У період одужання усі показники нормалізуються.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що у дітей при ураженнях нервової системи інфекційного генезу – менінгітах і менінгоенцефалітах змінюються процеси антиоксидантного захисту, перекисне окислення ліпідів і білків у сироватці крові: у 1-3-й день недуги знижується рівень каталази, ЗЛ, підвищується вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ та активується ПОБ. У період розпалу хвороби поступово знижується вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ і ПОБ і підвищується рівень каталази й ЗЛ; у період одужання відмічається тенденція до нормалізації цих показників. Ступінь їх змін не залежить від етіології хвороби (вірусне чи бактерійне ураження), а зумовлено її тяжкістю й періодом.

Висновки

1. При виникненні інфекційної хвороби, незалежно від виду збудника (вірус або бактерія) і локалізації процесу, порушується вільно-радикальне окислення ліпідів і білків, ступінь якого залежить від тяжкості й періоду недуги.

2. Порушення процесів ПОЛ і ПОБ у дітей з менінгітами і менінгоенцефалітами характеризуються односпрямованістю змін: при госпіталізації знижується рівень каталази, ЗЛ, підвищується

вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ та активується ПОБ. У періоді розпалу поступово знижується вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ і ПОБ і підвищується рівень каталази й ЗЛ; у період одужання відмічається тенденція до нормалізації показників.

3. При лікуванні таких хворих необхідно враховувати стан ПОЛ і ПОБ, що дає можливість обґрунтовано застосовувати препарати антиоксидантної дії.

Література

1. Биоксиданты и свободно-радикальная патология / Под ред. О.Н. Воскресенского. – Полтава, 1987. – 154 с.
2. Миронов В.Ю., Липковская И.В. Перекисное окисление липидов в патогенезе и клинике инфекционных болезней // Врачеб. дело. – 1988. – № 6. – С. 119-122.
3. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О. Определение окислительной модификации белков // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24-25.
4. Подильчак М.Д. Клиническая энзимология. – Киев: Здоровье, 1967. – 292 с.
5. Askawa T., Matsushita S. Free Radical Peroxidation Products' Determining // Lipids. – 1980. – V. 15, N 3. – P. 137-140.
6. Hendrik T.N., Assmann R.F.T.A. Определение продуктов перекисного окисления липидов // Med. Lab. Sci. – 1990. – V. 47, N 1. – P. 10-16.
7. Барышков Ю.А., Вельтищев Ю.Е. Определение общих липидов // Лабор. дело. – 1966. – № 6. – С. 350-352.

STATE OF PEROXIDATION OF LIPIDS AND PROTEINS IN CHILDREN WITH MENINGITIS AND MENINGOENCEPHALITIS

O.O. Kryuger

SUMMARY. Lesion of state of peroxidation of lipids and proteins is rised at disturbances of nervous system of infectious genesis (meningitis and meningoencephalitis), that simultaneously is displayed by aggravation of antioxidant system activation at the acute period of disease. At the period of recovery is observed normalization of activity of present system. Changes of given indices are in direct dependence from severity and period of disease.

О.М. Домашенко

СТАН КОРТИКО-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЕРСИНІОЗ З УРАЖЕННЯМ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Обстежено 70 хворих на генералізовану форму ерсиніозу. У 91,4 % виявлено ознаки ураження центральної нервової системи (ЦНС), у т.ч. в 17,1 % – менінгіт. Встановлено залежність між тяжкістю хвороби, рівнем імунокомпетентних клітин і кортизолу в крові. Обґрунтовано призначення глюкокортико-стероїдів (ГКС) коротким курсом у комплексній терапії хворих з тяжким перебігом ерсиніозу з наступним використанням імунокоригувальних препаратів.

Генералізовані форми ерсиніозу супроводжуються вираженим інтоксикаційним синдромом, основою якого є бактерійно-токсичні та імунні процеси. У зв'язку з цим закономірним є ураження вегетативної та центральної нервової системи.

Імунітет, який є одним з компонентів збереження гомеостазу, перебуває під контролем вищих вегетативних центрів. Їх вплив здійснюється через гормони та нейротрансмітери, які присутні в оточенні імунокомпетентних клітин і контактують з відповідними рецепторами. З іншого боку, стан нейроендокринного апарату зумовлений природою та інтенсивністю антигенного подразнення. Таким чином, реакція імунітету є частиною системної регуляції організму й опосередковується компенсаторними механізмами. Клінічним проявом системної відповіді є тяжкість недуги.

Мета роботи – розробка патогенетично обґрунтованих підходів до лікування хворих на генералізовані форми ерсиніозів з ураженням нервової системи на підставі вивчення деяких показників імунітету в зв'язку з рівнем кортизолу в крові. Доцільність дослідження гормону зумовлена його роллю в адаптаційних реакціях.

Матеріали і методи

Обстежено 70 хворих на генералізовану форму ерсиніозу віком 15-50 років (39 чоловіків, 31 жінка). У всіх пацієнтів діагноз підтверджено РНГА із сироваром ОЗ, у 22,9 % – виділенням ерсинії з фекалій. У I групу увійшли хворі на ерсині-

оз, в яких спостерігалися «скороминущі» ознаки ураження центральної та вегетативної нервової системи (58 осіб); середньотяжкий перебіг був у 22, тяжкий – у 36 осіб. До II групи віднесені хворі на менінгіти ерсиніозної етіології (12 пацієнтів).

Концентрацію кортизолу в сироватці крові визначали за допомогою стандартного набору для радіоімунних досліджень. Клітинну ланку імунітету оцінювали за абсолютним та відносним вмістом Т- і В-лімфоцитів крові у реакціях Е і Е-РУК. Вміст сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G визначали методом радіальної імунодифузії за Манчіні, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – за допомогою преципітації в поліетиленгліколі з молекулярною масою 6000 Д, катіонних білків (КБ) у лейкоцитах – за методом М.Г. Шубича, серотоніну і гістаміну – за методом Л.Я. Прошиної. Результати оброблені шляхом варіаційної статистики на ЕОМ і t-критерію Стюдента.

Стан вегетативної нервової системи визначали на підставі вивчення: очно-серцевого рефлексу Ашнера-Даніні, ортостатичного рефлексу Превеля, місцевого дермографізму, рівня серотоніну й гістаміну у сироватці крові.

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх обстежених виявлені різні ступені порушення вегетативної нервової системи (ВНС), що підтверджується результатами зазначених функціональних проб і клінічними даними (табл. 1): гіперемія обличчя, шиї, зниження апетиту, пітливість, відносна брадикардія, дихальна аритмія та ін. Підвищення рівня серотоніну в крові (табл. 2) у розпалі ерсиніозу свідчить про перевагу симпатикотонії в гострій фазі недуги. Разом з тим, у 75,7 % обстежених I групи і у всіх хворих II групи відзначалось поєднання ваготонії і симпатикотонії. При згасанні гострих проявів переважали ураження парасимпатичної нервової системи: пітливість, відносна брадикардія, дихальна аритмія.

У 67,1 % пацієнтів спостерігалися ознаки порушень центральної вегетативної регуляції: емоційна лабільність, інверсія сну, тривалий субфеб-

Таблиця 1

Показники стану вегетативної нервової системи у хворих на ерсиніоз, %

Показник	Генералізована форма (n=58)	Ерсиніозний менінгіт (n=12)
Гіперемія обличчя, шиї	79,3	83,3
Зниження апетиту, пітливість	100,0	100,0
Відносна брадикардія	46,6	58,3
Дихальна аритмія	32,8	41,6
Емоційна лабільність	60,3	75,0
Інверсія сну	62,1	91,7
Субфебрилітет	69,0	58,3
Вегето-судинна дистонія	60,3	50,0
Радикулоалгії	1,7	25,0
Гангліоніт	–	1,4
Рефлекс Ашнера	+	+
Рефлекс Превеля	+	+
Місцевий дермографізм	>153	>173

рилітет, симптоми вегетосудинної дистонії. У 5,7 % хворих обох груп відзначались радикулоалгії, у 1,4 % – гангліоніти грудного відділу хребта.

У 80,0 % хворих на генералізовану форму ерсиніозу (у т.ч. на ерсиніозний менінгіт) відзначали астеноневротичний синдром.

Ураження ЦНС виявлено у 91,4 % хворих на генералізовану форму у вигляді головного болю (91,4 %), блювання (12,1 %), адинамії (86,2 %), гіперестезії (41,4 %). У 19,0 % осіб був менінгізм (табл. 3). Ми спостерігали 12 хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт ерсиніозної етіології, що складало 7 % від загального числа пацієнтів з цією недугою, які перебували в клініці інфекційних хвороб за період 1988-2000 рр. Хворі були віком від 15 до 51 року (7 чоловіків і 5 жінок). У 58,3 % осіб прояви менінгіту поєднувались з поліорганною симптоматикою, притаманною ерсиніозу: екзантема, артралгії (артрити), ураження ротоглотки та верхніх дихальних шляхів, збільшення лімфовузлів і печінки, у дея-

Таблиця 2

Показники рівня серотоніну і гістаміну в крові хворих на ерсиніоз

Групи хворих	Серотонін, мкг/мл		Гістамін, мкг/мл	
	Розпал хвороби	Реконвалесценція	Розпал хвороби	Реконвалесценція
I	0,114	0,092	0,198	0,108
II	0,123	0,101	0,131	0,093
Контроль	0,074±0,003		0,060±0,002	

ких – діарея (табл. 4). У 41,7 % пацієнтів підозра на ерсиніозну природу захворювання виникла у зв'язку з епідеміологічними або анамнестичними даними (був пронос, перша хвиля гарячки з висипкою, ангіною), лікворологічними проявами (незначна білково-клітинна дисоціація, помірний цитоз із переважанням нейтрофілів), тривалою гарячкою, що поєднувалась з основними клінічними ознаками ерсиніозу (збільшення печінки, ілеїт, мезаденіт). Лабораторно було виключено ентеровірусні й цитомегаловірусні інфекції, герпесвірусні менінгоенцефаліти. Перебіг менінгітів був сприятливим. В 1 пацієнта хвороба ускладнилась арахноїдитом, підтвердженням за допомогою дослідження головного мозку магнітно-резонансною томографією.

Визначення вмісту кортизолу в крові таких хворих дозволило виділити декілька рівнів: I – до 300 нмоль/л, II – 301-600, III – 601-900, IV – 901-1200, V – 1201 нмоль/л і більше.

Нормальну концентрацію кортизолу (I рівень, до 300 нмоль/л) мали хворі з тяжким, а також із середньотяжким перебігом ерсиніозу. Починаючи з II

Таблиця 3

Симптоми ураження центральної нервової системи у хворих на ерсиніоз, %

Показник	Генералізована форма (n=58)	Ерсиніозний менінгіт (n=12)
Біль голови	91,4	100,0
Блювання	12,1	83,3
Адинамія	86,2	100,0
Сопор	–	41,7
Гіперестезія	41,4	75,0
Менінгеальні ознаки	19,0	100,0
Менінгізм	19,0	–
Патологічні рефлекс	–	33,0
Ураження черепних нервів	–	–
Порушення:		
рефлексів	–	41,7
чутливості	–	66,7
Астено-невротичний синдром	15,5	75,0
Арахноїдит	–	8,3

Таблиця 4

Діагностичні ознаки ерсиніозних менінгітів, %

I. Типові поліорганні ознаки ерсиніозу (58,3 %)	II. Додаткові односторонні ознаки ерсиніозу (41,7 %)
- Гарячка – 100,0 - Висип – 100,0 - Артралгії – 100,0 - Склерит – 100,0 - Гіперемія обличчя, ротоглотки – 100,0 - Міалгії – 71,4 - Артрити – 42,9 - Лімфаденопатія – 85,7 - Катаральний синдром – 57,1 - Субіктеричність склер – 57,1 - Збільшення печінки – 71,4 - Ілеїт – 57,1	- Епідеміологічний анамнез - Анамнез захворювання: - двохвильова лихоманка – 100,0 - висип – 40,0 - катаральний синдром – 60,0 - ангіна – 20,0 - суглобовий синдром – 80,0 - діарея – 60,0 - Лімфаденопатія – 100,0 - Збільшення печінки – 80,0 - Ілеїт – 80,0 - СМР: - цитоз (134-670 кл. в 1 мкл) - нейтрофіли (60-82 %) - білок (550-1100 мг/л)

рівня встановлена корелятивна залежність між тяжкістю ерсиніозу та концентрацією кортизолу в крові. II та III рівні відповідали середньотяжким проявам недуги, IV-V рівні – тяжким формам (табл. 5). При нормальному рівні кортизолу в крові спостерігали лейкопенію, лімфоцитоз. При концентрації кортизолу понад 900 нмоль/л мав місце помірний лейкоцитоз і лімфопенія. При підвищенні концентрації кортизолу знижувався рівень IgG, IgM, ЦІК, КБ.

У діапазоні кортизолу від 601 до 900 нмоль/л вміст Т- і В-лімфоцитів суттєво зростає. При значеннях кортизолу менше ніж 600 і більше за 900 нмоль/л їх кількість була знижена. Кількість IgA збільшувалась паралельно числу імунокомпетентних клітин.

Проміжна концентрація кортизолу (601-900 нмоль/л) мала стимулювальний вплив на лімфопоез, збільшення активності лімфоцитів, а також продукцію IgA, збільшення вмісту КБ у лейкоцитах. Цей діапазон кортизолу є оптимальним для імуностимуляції і, отож, для інактивації антигенів.

Прогресуюча тканинна гіпоксія, метаболічний ацидоз, реалізація ліпідної тріади, пошкодження біологічних мембран призводять до накопичення метаболітів і клітинних антигенів, медіаторів і ЦІК, блокади РЕС.

У цих умовах великі дози кортизолу пригнічують індуктивну фазу імунної відповіді, що перешкоджає надмірному накопиченню лімфоїдних клітин, антитіл, обмежує імунну реакцію, і, таким чином, тотальний автоімунний процес.

Таблиця 5

Вплив кортизолу на стан імунної системи у хворих на ерсиніоз

Показник	Контроль	Концентрація кортизолу, нмоль/л				
		до 300	301-600	601-900	901-1200	>1200
Лейкоцити, Г/л	5,4	3,9±0,2	6,5±0,3	8,0±0,5	9,7±0,6	10,8±0,6
Лімфоцити, %	32,6	40,4	37,5	35,4	20,0	18,1
Е-РУК загальні						
%	58,4±2,6	37,5±2,1	40,0±2,4	52,6±3,0	38,3±2,4	31,2±2,0
абс.	1,34±0,05	0,68	0,84	1,36	0,82	0,54
В-лімфоцити загальні						
%	22,7±1,4	18,5±1,3	19,7±1,5	23,4±1,8	20,4±1,5	17,9±1,4
абс.	0,52±0,04	0,48	0,63	1,04	0,48	0,40
IgA, г/л	2,3±0,1	1,7±0,1	2,1±0,1	3,7±0,4	1,9±0,1	1,5±0,1
IgG, г/л	14,0±0,6	10,4±0,4	9,5±0,3	8,8±0,5	6,6±0,4	6,2±0,3
IgM, г/л	1,60±0,10	1,39±0,06	1,29±0,07	1,13±0,05	1,15±0,1	0,79±0,03
ЦІК, од.	68,4±2,7	162,3±5,6	144,0±4,1	100,5±6,1	89,0±5,4	67,2±3,4
КБ, ум. од.	136,4±4,4	89,2±3,4	81,6±3,0	99,0±3,4	82,8±2,2	72,7±3,1

Виходячи з результатів дослідження, підхід до лікування хворих на ерсиніозні менінгіти був комплексним, спрямованим на усунення патогенних чинників, які уражують структури нервової системи.

Усі хворі отримували антибіотики, серед яких оптимальними були хінолони, аміноглікозиди, цефалоспорины III покоління. Хворим на менінгіт призначали абактал дозою 800 мг, нетроміцин 100-200 мг на добу. Дезінтоксикаційна, антигістамінна терапія, антиоксиданти, спазмолітики сприяли нормалізації функції ВНС. З урахуванням ясності токсико-алергічних явищ (суглобовий синдром, геморагічний компонент висипу) у поєднанні з лейкопенією використовували глюкокортикостероїди коротким курсом (дексаметазон дозою 8-12 мг на добу протягом 3-4 днів) з наступним призначенням імунокоректорів Т-клітинної ланки, індукторів інтерферонів, а також адаптогенів.

Висновки

1. У всіх хворих на генералізовану форму ерсиніозу виявлені порушення ВНС, у 91,4 % – ураження ЦНС, у 17,1 % з них спостерігали менінгіт ерсиніозної етіології.

2. У розпал ерсиніозу відзначено збільшення рівня серотоніну і гістаміну в сироватці крові.

3. Встановлена залежність між тяжкістю ерсиніозу та концентрацією кортизолу в крові. Діапазон концентрації кортизолу від 601 до 900 нмоль/л є оптимальним для імуностимуляції, а також інактивації антигенів.

4. Хворим з вираженими токсико-алергічними проявами ерсиніозу в поєднанні з лейкопенією доцільно призначати глюкокортикостероїди коротким курсом.

Література

1. Корнева Е.А., Клименко В.М., Шхинск Э.К. Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза. – М.: Наука, 1978. – 176 с.
2. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем. – М.: Наука, 1980. – 197 с.
3. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лабор. дело. – 1981. – № 8. – С. 493-496.
4. Шубич М.Г. Цитология. – 1974. – № 10. – С. 1321-1322.
5. Борисова М.А. Клиника иерсиниозов. – Владивосток, 1991. – 178 с.
6. Прошина Л.Я. Исследование гистамина и серотонина в одной пробе крови // Лабор. дело. – 1981. – № 2. – С. 90-93.

CONDITION OF CORTICOADRENAL SYSTEM IN PATIENTS WITH ERSYNIOSIS WITH DAMAGE OF NERVOUS SYSTEM

O.M. Domashenko

SUMMARY. 70 patients with generalized form of ersyniosis were examined. Signs of nervous system damage were revealed in 91,4 %, including 17,1 % – meningitis. It was established the dependence between disease severity, level of immunocompetent cells and cortizole in the blood. It was substantiated the prescription of glucocorticosteroid short course in complex treatment of patients with severe course of disease with the next application of immunocorrective preparations.

© Саєнко Т.Є., Сидорчук І.Й., Сокол А.М., 2002
УДК 616.36-002:616.345-008.87

Т.Є. Саєнко, І.Й. Сидорчук, А.М. Сокол

ВИДОВИЙ СКЛАД І ПОПУЛЯЦІЙНИЙ РІВЕНЬ МІКРОФЛОРИ ПОРОЖНИНИ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ А

Буковинська державна медична академія

*Вивчено видовий склад та популяційний рівень мікрофлори фекалій у 50 хворих на гепатит А (ГА) в період наростання жовтяниці. У всіх пацієнтів встановлено наявність дисбактеріозу (дисбіозу) порожнини товстої кишки (ПТК) різного ступеня за рахунок елімінації і/або помітного дефіциту автохтонних облигатних анаеробних бактерій (біфідобактерій, лактобактерій), контамінації ПТК ентеропатогенними, ентероінвазивними, ентеротоксигенними ешеріхіями, умовно-патогенними гафніями, цитробактером, ентеробактером, превотелами та збільшення кількості пептококів, пептострептококів, клостридій, протеїв, стафілококів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.*

Високий рівень захворюваності на вірусні гепатити в Україні, відсутність чіткої тенденції до її зниження є однією зі складних проблем сучасної інфектології [1]. ГА має найбільшу питому частку серед усіх вірусних гепатитів, буває переважно в осіб молодого працездатного віку, часто перебігає у безжовтяничній і субклінічній формах, що обумовлює високу інтенсивність епідемічного процесу [2].

При ГА в результаті зниження функції печінки, порушень секреторно-ферментативної діяльності травного каналу, змін реактивності й резистентності людського організму створюються сприятливі умови для розвитку дисбактеріозу (дисбіозу) товстої кишки, активації умовно патогенних мікроорганізмів і прояву їх агресивних властивостей [3, 4].

Аналіз доступних джерел літератури довів, що при ГА питання порушення мікробіоценозу порожнини товстої кишки майже не вивчено.

Метою дослідження було комплексне вивчення видового складу і популяційного рівня мікрофлори ПТК у хворих на ГА з визначенням ступеня кишкового дисбактеріозу.

Матеріали і методи

Обстежено 50 хворих на жовтяничну форму ГА віком від 15 до 40 років. Найбільшу кількість становили хворі

віком від 21 до 30 років (43,5 %). Перебіг ГА переважно був середньої тяжкості (81,2 %). Контрольну групу склали 29 практично здорових людей.

Матеріалом для вивчення мікроекології ПТК був її вміст, який відбирали із середніх порцій випорожнень у стерильні флакони і доставляли в мікробіологічну лабораторію. Термін від забору матеріалу до його дослідження не перевищував 1-2 год. Після підготовки серійних десятикратних розведень у стерильному ізотонічному розчині натрію хлориду з кожної пробірки робили висіви 0,1 мл утвореної суміші на селективні для кожного виду бактерій живильні середовища [5].

Для вивчення спектру анаеробної мікрофлори через 5-7, інколи через 14 діб культивування при оптимальній температурі в стаціонарному анаеростаті (*CO₂-incubator* T125 фірми *ASSAB Medicin AB, Sweden*) підраховували кількість анаеробних бактерій. Кількісні показники мікрофлори ПТК виражали в десятковому логарифмі колонійутворювальних одиниць мікроорганізмів в 1 г випорожнень (lg КУО/г). Підрахунок кількості аеробних мікроорганізмів, що виростили на живильних середовищах, проводили через 1-2 доби культивування в термостаті.

Ідентифікацію виділених культур аеробних і анаеробних мікроорганізмів проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями й ознаками патогенності [6].

Екологічний стан мікробіоценозу ПТК оцінювали за показниками частоти виявлення (Р), кількісного домінування (С), концентрації домінування (КД) та індексом сталості (С %) [7].

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента. Для визначення ступеня дисбактеріозу (дисбіозу) товстої кишки у хворих на ГА в період наростання жовтяниці була використана класифікація, яку запропонували В.М. Бондаренко і співавт. (1998) [8].

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх практично здорових людей у вмісті ПТК виявлялись автохтонні анаеробні бактерії (бактерії – у 100 %, біфідобактерії, лактобактерії – у 93,1 % осіб). Основою аеробної мікрофлори ПТК практично здорових людей були звичайні коменси – кишкові палички, які виявляли у 100 %, а

також ентерококи (86,2 % висіву). Такі мікроорганізми, як превотели, пептокок, клостридії, протеї, стафілококи віднесені до другорядних представників мікрофлори ПТК. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* висівали в 3,4 % випадків. У здорових людей автохтонні облигатні бактерії мали відповідно високі значення частоти виявлення.

Аналіз результатів комплексного бактеріологічного та мікологічного обстеження, проведеного у хворих на ГА в період наростання жовтяниці, показав, що видовий склад анаеробної й аеробної автохтонної та алохтонної мікрофлори вмісту ПТК різко відрізнявся від видового складу мікробіоценозу практично здорових людей (табл. 1).

Таблиця 1

Видовий склад анаеробної та аеробної мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки у хворих на гепатит А в період наростання жовтяниці

Мікроорганізми	Основна група (n=50)			Контрольна група (n=29)			P
	Число штамів	Індекс сталості (C %)	Частота виявлення (Pi)	Число штамів	Індекс сталості (C %)	Частота виявлення (Pi)	
Облігатні й факультативні анаеробні мікроорганізми							
Біфідобактерії	26	52,0	0,07	27	93,1	0,16	<0,001
Лактобактерії	42	84,0	0,11	27	93,1	0,16	>0,05
Бактероїди	50	100,0	0,13	29	100,0	0,18	>0,05
Превотели	15	30,0	0,04	7	24,1	0,04	>0,05
Пептококи	33	66,0	0,09	4	13,8	0,02	<0,001
Пептострептококи	5	10,0	0,01	0	-	-	
Клостридії	11	22,0	0,03	2	6,9	0,01	<0,05
Аеробні й факультативні аеробні мікроорганізми							
Ешерихії	50	100,0	0,13	29	100,0	0,18	>0,05
Гемолітичні ешерихії	20	40,0	0,05	0	-	-	
Патогенні ешерихії	13	26,0	0,03	0	-	-	
Протеї	49	98,0	0,13	7	24,1	0,04	<0,01
Цитробактер	8	16,0	0,02	0	-	-	
Ентеробактер	6	12,0	0,02	0	-	-	
Гафнії (<i>H. alvei</i>)	5	10,0	0,01	0	-	-	
Ентерококи	10	20,0	0,03	25	86,2	0,15	<0,001
Стафілококи	35	70,0	0,09	7	24,1	0,04	<0,05
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	11	22,0	0,03	1	3,4	0,006	<0,05

Так, автохтонні фізіологічно цінні бактерії (біфідо-, лактобактерії та ентерококи) займали місце другорядних мікроорганізмів. Біфідобактерії були відсутні у 48 % хворих на ГА, а в решти пацієнтів (52 %) вони виявлялись у мінімальних кількостях. Ентерококи висівали лише в 20 % осіб. Значні порушення мікроекології при ГА характеризувались контамінацією ПТК пептострептококами, гемолітичними та ентеропатогенними ешерихіями (які мають здатність продукувати термостабільні й термолабільні ентеротоксини), умовно-патогенними бактеріями роду *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Hafnia*. Крім того, зростали відсоток висіву з вмісту товстої кишки і частота виявлення превотел, пептококів, клостридій, протеїв, стафілококів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Для встановлення сероваріантів патогенних ешерихій було проведено їх ідентифікацію за допомогою діагностичних еталонних сироваток у реакції аглютинації [5]. З виділених сероваріантів ешерихій 61,5 % віднесені до ентеропатогенних, серед яких половину становив сероваріант O125:K70, 30,8 % становили ентеротоксигенні, 7,7 % – ентероінвазивні ешерихії.

Таким чином, період розпаду ГА поєднується з глибокими порушеннями мікроекології товстої кишки. Це може знижувати імунний статус хворих, ускладнювати перебіг недуги [4].

Умовно-патогенні мікроорганізми можуть реалізувати свій негативний вплив на організм хворих на ГА тільки при значному підвищенні їх концентрації в кишечнику. Тому ми визначали

кількісні показники виділених видів і родів мікроорганізмів порожнинного вмісту товстої кишки. Результати проведених бактеріологічних досліджень з встановленням популяційного рівня життєздатних анаеробних та аеробних мікроорганізмів (КУО) наведено в таблиці 2.

У здорових людей ПТК була заселена автохтонними облигатними анаеробними бактеріями: біфідобактеріями ($9,98 \pm 0,51$ lg КУО/г, КД – 24,23), лактобактеріями ($8,21 \pm 0,50$ lg КУО/г, КД – 19,93), бактероїдами ($7,98 \pm 0,42$ lg КУО/г, КД – 21,8) і, меншою мірою, аеробними: непатогенними кишковими паличками ($7,43 \pm 0,26$ lg КУО/г). У 86,2 % здорових осіб виявлені ентерококи ($10,37 \pm 0,39$ lg КУО/г, КД – 23,60). Незначну роль в ПТК практично здорових людей відігравали превотели, пептококи, клостридії, а також аеробні автохтонні факультативні бактерії (протеї, стафілококи і дріжджоподібні гриби роду *Candida*), які виділяли у незначних кількостях (від $3,17 \pm 0,17$ до $3,60 \pm 0,14$ lg КУО/г). Їх концентрації домінування мали другорядне значення в нормальному мікробіоценозі.

У період наростання жовтяниці при ГА біфідобактерії втратили перевагу в мікробіоценозі: КД їх була доволі низькою – 4,99 (у контролі – 24,23). Разом з тим, у мікробіоценозі ПТК втратили концентраційне домінування не лише біфідобактерії, але й інші автохтонні бактерії: лактобактерії та ентерококи (7,89 і 2,93 відповідно). На фоні дефіциту резидуальних представників мікрофлори ПТК у хворих на ГА встановлена контамінація кишок патогенними ешерихіями та умовно-патогенними ентеробактеріями (цитробактером, ентеробактером, гафніями), зростає популяційний рівень превотел, пептококів, пептострептококів, клостридій, протеїв. Значну роль у мікробіоценозі стали відігравати фекальні стафілококи та дріжджоподібні гриби.

На підставі отриманих фактів про зміни мікробіоценозу ПТК у кожного хворого на ГА в період наростання жовтяниці був визначений ступінь дисбактеріозу (дисбіозу) товстої кишки. Бактеріологічно наявність дисбактеріозу підтверджено в усіх пацієнтів. У 8 хворих реєструвався дисбакте-

Таблиця 2

Популяційний рівень мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки у хворих на гепатит А в період наростання жовтяниці

Мікроорганізми	Основна група (n=50)			Контрольна група (n=29)			P
	Популяцій- ний рівень в Ig КУО/г (M±m)	Кількісне домінування (C)	Концентра- ція доміну- вання	Популяцій- ний рівень в Ig КУО/г (M±m)	Кількісне домінування (C)	Концентра- ція доміну- вання	
Облігатні й факультативні анаеробні мікроорганізми							
Біфідобактерії	5,70±0,45	37,05	4,99	9,98±0,51	140,99	24,23	<0,001
Лактобактерії	5,74±0,26	60,27	7,89	8,21±0,50	115,99	19,93	<0,01
Бактероїди	9,53±0,03	119,13	15,49	7,98±0,42	121,09	21,80	>0,05
Превотели	9,19±0,09	34,46	4,60	7,79±0,31	28,54	4,73	<0,05
Пептококи	9,13±0,05	75,32	9,70	6,47±0,21	13,54	1,96	<0,001
Пептострептококи	9,04±0,20	11,30	1,47	0	-	-	
Клостридії	8,98±0,15	24,70	3,37	4,26±0,29	4,46	0,78	<0,001
Аеробні й факультативні аеробні мікроорганізми							
Ешерихії	9,50±0,02	118,75	15,44	7,43±0,26	112,75	20,29	0,05
Гемолітичні ешерихії	8,73±0,01	43,65	5,46	0	-	-	
Патогенні ешерихії	9,05±0,04	29,41	3,73	0	-	-	
Протеї	4,48±0,15	54,88	7,28	3,17±0,17	11,61	1,92	<0,01
Цитробактер	8,82±0,08	17,64	2,21	0	-	-	
Ентеробактер	9,05±0,23	13,58	1,70	0	-	-	
Гафнії (<i>H. alvei</i>)	9,00±0,01	11,25	1,46	0	-	-	
Ентерококи	7,48±0,04	22,50	2,93	10,37±0,39	135,66	23,60	<0,01
Стафілококи	5,62±0,06	49,18	6,32	3,27±0,23	11,98	1,98	<0,05
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	5,48±0,14	15,07	2,06	3,60±0,14	1,88	0,003	<0,01

ріоз I та II ступеня (по 8 %), у 42 – III та IV ступеня (по 42 %), тобто дисбактеріоз товстої кишки III-IV ступенів становив 84 %.

Висновки

1. У хворих на ГА в період наростання жовтяниці формується кишковий дисбактеріоз або дисбіоз за рахунок елімінації або вираженого дефіциту автохтонних облигатних бактерій, особливо біфідобактерій і, меншою мірою, лактобактерій та ентерококів, і зростання популяційного рівня умовно-патогенних ентеробактерій, стафілококів, пептококів, пептострептококів і клостридій.

2. Характерною особливістю дисбактеріозу (дисбіозу), що формується у хворих на ГА, є контамінація порожнини товстої кишки ентеропатогенними, ентероінвазивними, ентеротоксигенними ешерихіями, умовно-патогенними гафніями, цитробактером, ентеробактером, превотелами та іншими факультативними умовно-патогенними мікроорганізмами.

3. На підставі отриманих даних вважаємо за доцільне для корекції мікробіоценозу у хворих на ГА використовувати комплексні бактерійні препарати, що містять живі антагоністично активні біфідобактерії та ентерококи, тому що саме ці мікроорганізми швидше від інших зникають з порожнини товстої кишки.

Література

1. Андрейчин М.А., Господарський І.Я., Іщук І.С. Удосконалення фармакотерапії вірусних гепатитів // Актуальні питання клінічної інфектології: Матеріали V з'їзду інфекціоністів України. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – С. 3-6.
2. Пак С.Г., Волчкова Е.В., Умбетова К.Т. Клинико-патогенетические особенности течения вирусного гепатита А // Терапевт. архив. – 1999. – № 11. – С. 8-10.
3. Наумова О.В., Белова Е.Е., Хабазова Г.И. Микрофлора кишечника и желчи у больных с воспалительными заболеваниями гепатобилиарной системы // Аутофлора человека в

норме и патологии и ее коррекция: Респ. сб. науч. тр. – Горький, 1988. – С. 36-45.

4. Шутова И.В. Клиническая эффективность применения бифидум- и лактобактерина в комплексном лечении больных вирусным гепатитом В // Там же. – Горький, 1988. – С. 107-112.

5. Энтеробактерии: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 1985. – 512 с.

6. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т.: Пер. с англ. / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снейпа и др. – М.: Мир, 1997. – 800 с.

7. Бигон М., Харнер Дж., Таусенд К. Экология. Особи, популяции, сообщества. В 2-х т.: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 667 с.

8. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 1. – С. 61-63.

THE SPECIES COMPOSITION AND POPULATION LEVEL OF THE MICROFLORA OF THE CAVITY OF THE LARGE INTESTINE IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS A

T.Ye. Sayenko, I.Y. Sydoruk, A.M. Sokol

SUMMARY. We studied the species composition and population level of microflora in 50 patients affected by viral hepatitis A (HA) during the period of the building up of jaundice. All the patients had dysbacteriosis (dysbiosis) of the large intestine cavity of various degree at the expense of elimination and (or) marked deficiency of autochthonous obligate anaerobic bacteria (bifidobacteria, lactobacteria), contamination of the large intestine with enteropathogenic, enteroinvasive, enterotoxigenic escherichias, opportunistic hafnia, Citrobacter, Enterobacter, Prevotella and an increase of the number of peptococcus, peptostreptococci, klostridia, protei, staphylococci and yeast-like fungi of Candida albicans.

© Юлдашев К.Х., Мусабаєв Е.І., Мустафаєва Е.М., 2002
УДК 616.36-002.7-036.2; 616.9-036.22

К.Х. Юлдашев, Е.І. Мусабаєв, Е.М. Мустафаєва

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В

Другий Ташкентський державний медичний інститут, НДІ епідеміології,
мікробіології та інфекційних захворювань МОЗ Республіки Узбекистан

Вивчено етіологічну структуру хронічних вірусних гепатитів у 216 хворих. Встановлено, що хронічний гепатит (ХГ) В складає значну частку – 41,7 %, ХГС був виявлений у 14,8 %, у 3,2 % виявлено анти-HCV+HBsAg, у 1,4 % анти-HDV+HBsAg. У значного числа пацієнтів (38,9 %) етіологію хронічних вірусних гепатитів розшифрувати не вдалося. ХГВ частіше реєструвався у хворих до 19 років і пацієнтів віком 50 років і старших (61,2 і 61,9 % відповідно), ХГС – серед хворих віком 20-29 років (24,4 %). HBsAg у сироватці крові виявлено у 66 хворих на ХГВ (73,3 %). Він частіше визначається в осіб чоловічої (84,8 %), ніж жіночої статі (15,2 %). Серед хворих з встановленим при госпіталізації HBsAg-позитивним ХГВ перед випискою останній визначався у 81,8 %.

Хронічні вірусні гепатити є найчастішою формою хронічного ураження печінки [1, 2]. З цієї проблеми в останні два десятиліття в республіці Узбекистан можна знайти декілька публікацій епідеміологічного характеру [3, 4].

Останнім часом завдяки впровадженню в практику методів виявлення маркерів вірусу гепатиту В (HBsAg, HBeAg, анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc та ін.) з'явилася можливість усебічного вивчення ролі хворих на хронічні гепатити, спричинені вірусом гепатиту В.

Зараз визнається поліетіологічність хронічних гепатитів. Причинами їх можуть бути віруси HBV, HCV, HDV, хронічна алкогольна інтоксикація, інтоксикації промисловими отрутами, лікарськими препаратами, бактерійна інфекція [5]. Найпоширенішою формою хвороби є хронічний гепатит вірусної етіології (50-76 %) [2, 6].

Метою дослідження було вивчення етіологічної структури хронічних вірусних гепатитів та їх клініко-епідеміологічної характеристики.

Матеріали і методи

Проведено клініко-епідеміологічне вивчення 216 хворих, у яких в результаті стаціонарного обстеження діагностовано ХВГ. Визначали маркери гепатиту В (HBsAg, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG), гепатиту С (анти-HCV), гепатиту D (анти-HDV) за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва фірми «Діагностичні системи» (Нижній Новгород, Росія). Біохімічні дослідження хворих здійснювали в період перебування у стаціонарі кожні 10 днів.

Результати досліджень та їх обговорення

Серед хворих на ХГВ, госпіталізованих в інфекційний стаціонар, остаточний діагноз збігався з первинним, зазначеним у направленні, лише в 16 %. 28 % хворих були направлені лікарями поліклінік з діагнозом гепатит А, у направленні 30 % хворих був зазначений діагноз гепатит В, інші 26 % госпіталізовані з діагнозом недиференційований вірусний гепатит.

При аналізі етіологічної структури ХВГ у 216 хворих в умовах інфекційного стаціонару встановлене переважання в ній хронічного гепатиту В – 90 хворих (41,7 %), у 14,8 % пацієнтів виявлено анти-HCV, що свідчить про етіологічний зв'язок захворювання з вірусом гепатиту С. У 7 осіб (3,2 %) одночасно виявилися HBsAg і анти-HCV, а в 3 осіб (1,4 %) – анти-HDV + HBsAg. Привертає увагу той факт, що в значного числа пацієнтів (38,9 %) етіологію ХВГ розшифрувати не вдалося. Схожа етіологічна структура ХВГ була отримана в дослідженнях ряду авторів СНД [7, 8].

Встановлено, що хронічний гепатит В реєструвався частіше у хворих до 19 років, а також 50 років і більше (61,2 і 61,9 % відповідного віку). Частка ХГС була максимальною серед пацієнтів 20-29 років (24,3 %), у старших вікових групах відзначено тенденцію до зниження

числа хворих ХГС (серед осіб 50 років і старших їх було 4,7 %).

З 90 хворих на ХГВ у 55 раніше був зареєстрований гострий вірусний гепатит, з них у 39 – гепатит В. У 13 (23,6 %) дітей ХВГ сформувався в найближчі місяці після гострого вірусного гепатиту, у 23 (41,8 %) – через 1 рік, у 10 (18,2 %) – через 2 роки, у 7 (12,7 %) – 3-5 років і у 2 випадках (3,6 %) – через 10 років.

Поверхневий антиген вірусу гепатиту В у сироватці крові було виявлено у 66 пацієнтів (73,3 %), у тому числі – у 84,2 % чоловіків і 56 % жінок. Часте визначення маркерів вірусу гепатиту В у хворих чоловіків узгоджується з даними літератури. На думку В. Blumberg і співавт. [9], це пов'язано генетично зумовленою схильністю чоловіків до персистенції вірусу гепатиту В. Серед дітей до 14 років антигенемія встановлена в 68,1 %: від 1 до 3 років – у 18 дітей (85,7 %), 4-6 років – у 6 (54,5 %), 7-14 років – у 8 (53,3 %); у підлітків 15-19 років – у 4 (40,0 %), у старших вікових групах антигенемія була достовірно нижчою і становила 27,2 %.

Серед хворих на ХВГ, що перенесли раніше гострий вірусний гепатит, HBsAg виявлений у 87,3 %, в інших – лише в 51,4 %.

З метою вивчення причин помилкової діагностики у хворих, які перенесли гострий ВГ, проведено аналіз частоти виявлення об'єктивних ознак хронізації процесу. Встановлено, що в 96,3 % осіб була збільшена печінка, у тому числі в 38,2 % – більш ніж на 3 см, у 21,8 % виявлене збільшення селезінки. Позапечінкові судинні знаки виявлено в 32,7 % хворих. При цьому об'єктивний огляд дозволив установити телеангіоектазії у виг-

ляді капілярної сітки на шкірі повік, задньої поверхні шиї і спини, живота і грудей, аж до судинних «зірочок» і гемангіом, пальмарну еритему, венозну сітку колатералей на шкірі грудей і живота, частіше з правого боку. Підвищення температури тіла було в $7,3 \pm 3,5$ % хворих. Вивчення частоти основних клінічних симптомів у пацієнтів з HBsAg-позитивним і HBsAg-негативним гепатитами не виявило статистично значущих розходжень, за винятком іктеричності. Остання була частішою у хворих на HBsAg-негативний ХВГ і становила 62,5 %, у той час як серед хворих з позитивними результатами HBsAg – лише в 34,8 % ($P < 0,05$). Частіше збільшеною на 3 см виявилася печінка в хворих з HBsAg-негативним гепатитом – 62,5 проти 34,8 % при HBsAg-позитивному гепатиті ($P < 0,05$).

Встановлено, що в поліклінічних умовах хронічні прогресуючі ураження печінки як при відсутності гепатиту в анамнезі, так і у перехворілих на гострий ВГ своєчасно не розпізнаються, навіть при наявності чітких ознак хронізації процесу. У хворих на ХВГ як при HBsAg-позитивному, так і при HBsAg-негативному варіантах перебігу процесу були відхилені від норми біохімічні тести усіх хворих, проте найчастіше реєструвалося збільшення активності АлАТ, менш інформативна була тимолова проба. Найбільш інформативна протеїнограма (табл. 1).

У результаті проведеного лікування у стаціонарі стан хворих помітно поліпшився, проте в 66 осіб з ХГВ при виписці залишалася збільшеною печінка, у тому числі в 12,1 % – на 3 см і більше. У 57,7 % пацієнтів реєструвався HBsAg у сироватці крові. У 55,6 % активність АлАТ перевищувала нор-

Таблиця 1

Лабораторні показники хворих на хронічний гепатит В залежно від наявності в анамнезі гострого ВГ і HBsAg у сироватці крові (n=90)

Показник	Частота відхилень від норми, %			
	В анамнезі гострий ВГ n=55	В анамнезі гострого ВГ не було n=35	Серед хворих	
			HBsAg (+) n=66	HBsAg (-) n=24
Білірубін крові більше 20,5 мкмоль/л	34,5±6,4	46,8±8,4	33,3±5,8	54,2±0,2
Активність АлАТ більше 0,7 ммоль/(л·год)	94,5±3,1	91,4±4,7	93,9±2,9	91,7±5,6
Гіпоальбумінемія (менше 55 %)	61,8±6,5	80,0±6,8	62,1±6,0	75,0±8,8
Гіпергаммаглобулінемія (більше 20 %)	78,1±5,6	77,1±7,1	74,2±5,4	83,3±7,6
Тимолова проба (більше 4 од.)	81,8±5,2	74,3±7,4	74,2±5,4	87,5±6,7
α ₁ -глобулін (більше 7 %)	21,8±5,6	22,9±7,1	24,2±5,3	20,8±8,3
α ₂ -глобулін (більше 12 %)	7,3±3,5	14,3±5,9	9,1±3,5	12,5±6,7
Рівень бета-глобуліну (більше 13 %)	20,0±5,4	11,4±5,4	18,2±4,7	16,7±7,6

© Колектив авторів, 2002
УДК 616.98:579.834.114-085.33

**О.М. Усков, Ю.В. Лобзін, В.С. Антонов, В.Ф. Крумгольц,
С.С. Козлов, В.М. Куліков**

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ

Військово-медична академія, Лабораторія молекулярної діагностики НВФ «Хелікс»
(Санкт-Петербург, Росія)

На підставі дослідження 1200 хворих з гострим і підгострим перебігом Лайм-бореліозу (ЛБ) встановлено, що для визначення схеми адекватного лікування необхідні правильна оцінка спектру патологічних змін і їх ступеня з урахуванням стадії недуги. Диференційований підхід у виборі етіотропної терапії хворих з гострими формами ЛБ ґрунтується на оцінці тяжкості перебігу інфекційного процесу і ступеня залучення в нього різних органів і систем.

Раннє застосування антибіотиків в інкубаційному періоді (перші 3-5 днів після зараження) дозволяє майже у всіх інфікованих запобігти недугі. В міру прогресування хвороби погіршується доступність борелій для антибіотиків у тканинах, а тому для адекватного лікування необхідно враховувати фармакодинаміку конкретного препарату.

Інфекційний характер Лайм-бореліозу (хвороба Лайма, іксодові кліщові бореліози) і належність його до бактеріозів були доведені W. Burgdorfer у 1982 р., після виявлення борелій в іксодових кліщах. Проте задовго до цієї події були емпіричні спроби використання різноманітних лікарських засобів, у тому числі й антибіотиків, для лікування недуг, що розцінювалися в той час як самостійні нозологічні форми без з'ясування етіології і тільки порівняно недавно були віднесені до проявів ЛБ [1-3].

Вперше антибіотик (пеніцилін) був використаний у 1946 р. Svartz для лікування хронічного атрофічного акродерматиту, для якого згодом була доведена бореліозна етіологія. Спроби використання пеніциліну для лікування хронічної мігруючої еритеми і менінгополіневриту вперше належали Hellstrom (1951). С.Н. Давиденков (1952) застосовував пеніцилін при атипових формах кліщового енцефаліту. Ю.К. Смирнов (1977) використовував левоміцетин для лікування хворих з кліщовою мігруючою еритемою. Цілеспрямоване вивчення питань етіотропної терапії хворих на ЛБ почалося після відкриття збудника. У наступні роки, незважаючи на великий об'єм про-

ведених досліджень і спостережень за хворими і перехворілими на Лайм-бореліоз, на багато питань, поставлені декілька десятиліть тому, не отримано відповідей [2-4].

Досі немає єдиного погляду на принципи антибіотикотерапії при ЛБ. Парадокс полягає в тому, що не зважаючи на досить великий вибір антибіотиків різних фармакологічних груп, до яких збудники ЛБ чутливі, результати лікування з використанням цих антибіотиків не дозволяють дати будь-яких кінцевих рекомендацій [1, 5, 6].

Дослідження *in vitro* ефективності різноманітних антибіотиків виявляють відносно високі мінімально пригнічувальні концентрації (МПК) пеніциліну, тетрацикліну, доксицикліну і значно менші – для антибіотиків групи макролідів і цефалоспоринов. Проте в клінічній практиці ми часто одержуємо непогані результати при лікуванні хворих з використанням, здавалося б, менш ефективних антибіотиків, і, навпаки, використання в ряді випадків ніби вдаливих засобів не дає бажаного ефекту. Видова гетерогенність борелій, мабуть, зумовлює, у свою чергу, і різну чутливість до антибіотиків, що певною мірою може пояснювати різні результати проведеної терапії хворим у різних географічних регіонах [1, 5, 7].

Хронізація борелійної інфекції, незважаючи на етіотропне лікування, настає від 3,5 до 10,6 % (за даними інших авторів – 10-13 %) випадків залежно від застосовуваного антибіотика.

Лікування хронічних форм ЛБ є великою проблемою. Так, ефективність лікування таких хворих складає лише 48,7-56,8 %, а зберігання і прогресування недуги при загальноприйнятих схемах етіотропної терапії спостерігається в 25-31 % випадків.

Привертає увагу те, що схеми антибіотикотерапії ЛБ, які рекомендуються різними авторами, відрізняє досить тривале використання антибіотиків у великих разових і курсових дозах. Існує декілька причин застосування антибіотиків для лікування ЛБ у відносно великих дозах протягом тривалих курсів. Найважливішими чинниками, що

впливають на ефективність антибіотикотерапії, є:

- відносно тривалий період процесу відтворення борелій (від 7 до 20 год), тобто виникають умови, коли борелія в якийсь період настільки змінює свій метаболізм, що механізм антимікробної дії антибіотиків не може бути реалізований;
- внутрішньоклітинна локалізація збудника ЛБ значно утруднює виникнення достатніх концентрацій антибіотика в місці персистенції борелій;
- поява так званих «персистуючих» форм, тобто при тривалій персистенції збудника виникають умови паразитизму з формуванням у борелії механізмів протидії не тільки імунній системі, але й синергізму до продуктів метаболізму хазяїна;
- локалізація збудника в тканинах з мінімально розвинутою кровоносною судинною системою не дозволяє досягти діючих концентрацій антибіотика в них, незважаючи на високі концентрації в судинному руслі (приклад: синовіальна оболонка суглобів);
- наявність гематоенцефалічного бар'єра обумовлює відносно низькі й часом недостатні концентрації антибіотика в лікворі та в мозковій тканині;
- ступінь тканинної проникності для антибіотиків, що обумовлює різні концентрації препарату в різних тканинах;
- наявність антибіотикорезистентності різного механізму реалізації в окремих штамів борелій.

Зараз відсутність активної і пасивної імунізації при кліщових бореліозах змушує шукати нові засоби і методи неспецифічної профілактики захворювання.

Можливість застосування антибіотиків для попередження захворювання ЛБ досить тривалий час обговорюється в літературі (О.А. Громов, А.Н. Попов, 1984; Э.І. Коренберг, 1993; Н.Н. Воробйова, 1998), проте дотепер немає ясних і чітких уявлень про доцільність превентивного лікування ЛБ, показання і оптимальні схеми антибіотикопрофілактики.

Досить великий досвід лікування хворих на кліщовий бореліоз дозволяє констатувати, що успіх лікування залежить від раціонального вибору антибіотика з урахуванням його фармакокінетичних властивостей, з одного боку, і ступеня виразності органних уражень, тривалості захворювання, клінічної форми, особливостей макроорганізму – з іншого.

Матеріали і методи

У період з 1990 по 1999 рр. було проведено і проаналізовано найближчі і віддалені результати лікування 1200 хво-

рих із гострим і підгострим перебігом ЛБ (1050 – еритемна і 150 – безеритемна форми), 300 – з хронічним і латентним перебігом і 86 – з мікст-інфекцією (кліщовий енцефаліт і ЛБ). Склад кожної групи за віком і статтю був приблизно однаковий. Окрему групу склали 230 осіб, що постраждали від присмоктування інфікованих іксодових кліщів, котрим антибіотики призначалися в інкубаційному періоді (у перші 5 днів після інфікування).

Клінічне вивчення ефективності антибіотиків різних фармакологічних груп проводилося при лікуванні хворих ЛБ в інфекційних відділеннях міської інфекційної лікарні № 30 ім. С.П. Боткіна, клініці інфекційних хвороб ВМедА, а також в амбулаторних умовах.

Для етіотропної терапії ЛБ використовували такі антибіотики (питома частка використання того чи іншого антибіотика в різні епідемічні сезони була різноманітною): пеніцилін, доксициклін, юнідокс солютаб, сумамед, цефтриаксон (роцефін, лендацин), амоксиклав, левоміцетин сукцинат. Для превентивного лікування були застосовані амоксиклав, доксициклін, сумамед, бензатинпеніцилін (ретарпен).

Наприкінці лікування, а також у процесі диспансерного спостереження протягом 2 років оцінювали клінічну, бактеріологічну (опосереднено за динамікою зміни рівня протибореліозних антитіл у реакції непрямой імунофлюоресценції і безпосередньо за результатами полімеразної ланцюгової реакції), а також сумарну ефективність кожної схеми антибіотикотерапії ЛБ.

Клінічну ефективність оцінювали за такими критеріями: видужання – зникнення усіх симптомів хвороби й ознак інфекційного захворювання; поліпшення – поліпшення стану, але без повного зникнення усіх ознак і симптомів інфекції, відзначених перед початком або в процесі лікування; відсутність ефекту – відсутність динаміки або погіршення стану.

Також для оцінки клінічної ефективності враховували показники, що дозволяють провести порівняльний аналіз: терміни зменшення і зникнення клінічних симптомів, динаміку показників порушення функції при лабораторному й інструментальному дослідженні, необхідність повторного курсу лікування, наявність, ступінь і характер резидуальних проявів недуги.

Бактеріологічну ефективність (побічно) оцінювали відповідно до таких критеріїв:

- елімінація – зникнення титрів протибореліозних антитіл у непрямій реакції імунофлюоресценції (нРІФ) протягом періоду спостереження (1-2 роки) або негативні результати виявлення ДНК борелій методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР);
- персистування – зберігання збудника після проведеного лікування;
- неможливість оцінити – зберігання титрів протибореліозних антитіл тривалий час у межах недіагностичних значень (дослідження методом ПЛР не проводилося) або у випадках негативного результату ПЛР і наявності діагностичних титрів протибореліозних антитіл.

Сумарну ефективність оцінювали за такими критеріями:

- добра – елімінація збудника при видужанні або поліпшенні;
- задовільна – персистування збудника при клінічному видужанні або поліпшенні (перехід інфекції в латентну форму або стадію нестійкої ремісії при хронічному перебігу);
- погана – персистування борелій при відсутності або незначному клінічному ефекті, а також перехід у хронічний перебіг.

Для серологічної діагностики ЛБ використовували метод нРІФ з корпускулярним антигеном борелій штаму Ір21 виробництва НДІЕМ ім. М.Ф. Гамалії. Пряму діагностику здійснювали методом ПЛР з використанням системи праймерів для виявлення специфічних фрагментів ДНК борелій (р66, ділянка DbrA).

Серологічні методи, зокрема нРІФ, дозволяють судити про елімінацію або персистенцію збудника тільки приблизно. Використання цього методу протягом тривалого часу у великій кількості хворих і результати спостереження за перехворілими дають підставу визначити деякі закономірності кореляцій серологічної діагностики і результатів проведеного лікування.

Метод ПЛР для діагностики і контролю ефективності лікування ЛБ використовували протягом 1999 р. за підтримки і технічного виконання досліджень у лабораторії молекулярної діагностики НВФ «Хелікс» (м. Санкт-Петербург), що значно підвищило достовірність діагностики ЛБ.

Результати досліджень та їх обговорення

Для етіотропного лікування ЛБ зараз використовують в основному антибіотики трьох фармакологічних груп: тетрацикліни, пеніциліни і цефалоспорины третього покоління. Тривалість лікування

антибіотиками, а також використовувані разові й курсові їх дози, наслідки захворювання після антибіотикотерапії свідчать про невирішеність питання вибору адекватних схем етіотропної терапії ЛБ.

При порівняльній оцінці терапевтичного ефекту застосованих схем етіотропного лікування ЛБ особлива увага приділялась найближчим і віддаленим результатам терапії, які, на нашу думку, є основними критеріями одужання при оцінці будь якого методу лікування [2, 7, 8].

При гострому і підгострому перебігу застосування тетрациклінів дозволяє досягти повного одужання приблизно у 70 % хворих, у 10-15 % (22,5 % з тих, хто отримували тетрациклін, 12 % – доксициклін, 6,5 % – юнідокс солютаб) настає перехід у хронічний перебіг, у такої ж кількості – у латентний. Значно кращих результатів досягають при використанні пеніцилінів і особливо – цефалоспоринов третього покоління (до 90-95 % – повне одужання).

Найчастіше розвиток рецидивів і подальше прогресування хвороби буває при лікуванні тетрацикліном. Приблизно у 20 % хворих після початкового покращення стану і позитивної динаміки на 3-6-й день лікування з'являлись нові симптоми або посилювались попередні. Так, спостерігався розвиток невриту відвідного нерва ока, поява шлуночкових екстрасистол, наростали симптоми інтоксикації, що потребувало заміни антибіотика.

У деяких хворих після перенесеної недуги розвивались так звані залишкові явища, які були продовженням симптомів гострої стадії хвороби, але не

Таблиця 1

Схеми лікування гострого і підгострого перебігу Лайм-бореліозу

Антибіотик	Разова доза	Кратність застосування (раз на добу)	Тривалість курсу (добы)	Сумарна ефективність, %		
				добра	задовільна	погана
Доксициклін	0,1	2	10	74	14	12
Юнідокс-Солютаб	0,1	2	10	84,5	9	6,5
Тетрациклін	0,5	4	10	61,5	16	22,5
Пеніцилін	500 000 ОД	8	14	82	9,6	8,4
Амоксиклав	0,375	4	10	91	5,5	3,5
Роцефін Лендацин	1,0	1	5	93,5	4,5	2
Еритроміцин	0,4	4	10	31,4	36,6	32
Сумамед	1,0 0,5	1 1-2	1 доба 2-5	72	14	14
Левоміцетину сукцинат	0,5	2	10	65	12	13

такими яскравими, або з'являлись через деякий час після лікування. Залишкові явища проявлялись переважно астеновегетативним синдромом (67 %). Ці прояви з часом зникали повністю (звичайно протягом 3-6 міс. після хвороби), серологічна діагностика і ПЛР свідчили про повне одужання.

Аналіз результатів клінічного спостереження показав, що у реконвалесцентів після середньотяжкого перебігу ЛБ залишкові явища відзначались дещо частіше, ніж після легкого (15 і 11 % відповідно). Часто залишкові явища спостерігались після лікування тетрацикліном, дещо рідше після застосування доксицикліну і юнідоксу-солютаб. Достатньо часто залишкові явища розвивались після використання пеніциліну, однак ступінь симптомів був вищим, а хвороба відповідно тяжчою.

У клінічній практиці при лікуванні пацієнтів у гострій і підгострій стадії недуги найширше застосовують доксициклін. Проведена апробація нового деривата доксицикліну (юнідоксу солютаб) для лікування гострого перебігу ЛБ при еритемній і безеритемних формах. Попередні результати дозволяють зробити висновок про кращий ефект від застосування юнідоксу-солютаб.

У групі лікованих доксицикліном і пеніциліном частота рецидивів була 13,5 і 12,0 % відповідно. На тлі застосування цефтриаксону рецидивів не було.

Ефективність лікування ЛБ препаратами тетрацикліну достатньо висока при правильній оцінці

доцільності призначення цих препаратів конкретному хворому. Призначення тетрациклінів хворим з еритемною формою ЛБ з незначно вираженими клінічними проявами (без ураження серця, периферичної і центральної нервової системи, суглобів) у відносно ранні строки від початку захворювання дозволяє досягти повного клінічного одужання. У тих випадках, коли вже є ознаки дисемінації збудника і виявляються симптоми органного ураження (серця, нервової системи, суглобів і т. ін.) або при лікуванні хворих з безеритемною формою недуги (наявність якої опосередковано свідчить про відносно тяжкий перебіг і генералізовану реакцію інфекції) призначення тетрациклінів вже недостатнє. У подібних хворих набагато частіше відзначається хронізація процесу. Призначення тетрациклінових препаратів на 2-3-му міс. від початку захворювання у 22,0 % пацієнтів призводить до хронізації інфекційного процесу (застосування в перші 15 днів – 4,2 %).

Важливим фактором вибору тетрациклінів є також відносно низька вартість препаратів, добра переносність і невелика тривалість лікування, можливість амбулаторного лікування хворих.

Використання ефективних антибіотиків – цефалоспоринов 3-го покоління, макролідів у гострій стадії недуги виправдано і потребує ширшого застосування, але часто утруднене внаслідок відносно високої вартості препаратів.

Таблиця 2

Схеми лікування хронічного Лайм-бореліозу

Антибіотик	Разова доза	Кратність застосування (раз на добу)	Тривалість курсу (добы)	Сумарна ефективність, %		
				добра	задовільна	погана
Пеніцилін	500 000 ОД	8	14	68,0	17,0	15,0
Пеніцилін	1 000 000 ОД	8	14	72,0	14,0	14,0
Роцефін (Лендацин)	1,0	1	15	80,0	14,0	6,0
Роцефін (Лендацин)	2,0	1	20	82,0	11,8	6,2
Доксициклін	0,1	2	14	39,0	21,0	40,0

Широке застосування пеніциліну для лікування хворих з органами ураженнями при гострому (підгострому) і хронічному перебігу не може пояснюватися доброю ефективністю від такого лікування й зумовлено лише доступністю препарату для лікаря і хворого. Низька проникність через гематоенцефалічний бар'єр, високі мінімально-пригнічувальні концентрації, малий період напіврозпаду препарату, відсутність можливості проникати усередину клітини пояснюють досить великий

відсоток (до 30-40 %) безуспішності лікування пеніциліном при використанні звичайних схем. Підвищення разових доз препарату, збільшення кратності введення, використання феномена пікових концентрацій препарату при внутрішньовенному введенні великих доз дещо нівелюють негативний результат, відсоток хронізації інфекції після терапії знижується, але усе ж залишається високим. За нашими даними, повне видужання при лікуванні пеніциліном хронічного ЛБ спостері-

гається в 72 % випадків. Доксидиклін використовувався тільки у хворих з пізніми шкірними проявами. У третини осіб отриманий добрий клінічний ефект, проте використання доксидикліну в хронічній стадії ЛБ повинно бути максимально обмежене через його низьку ефективність порівняно з іншими антибіотиками.

Засобами вибору в хронічній стадії ЛБ, при пізно початому лікуванні в гострій стадії, при наявності рецидиву або загострення хвороби повинні бути препарати цефалоспоринового ряду або ж комбінована антибіотикотерапія з використанням декількох препаратів різних груп. У цьому плані може стати перспективним використання пеніциліну і макролідів. Враховуючи переваги пеніцилінів, можливе підвищення ефективності лікування за рахунок особливостей дії макролідів нового покоління (азитроміцин, рокситроміцин, кларитроміцин). Використання еритроміцину в якості монотерапії ЛБ показало його низьку ефективність (у половині випадків виникала необхідність переходу на інший антибіотик, майже в 40 % після проведеного лікування відзначено рецидиви хвороби, у 32 % захворювання набуло хронічного перебігу). В силу особливостей взаємодії борелій з організмом людини, макроліди мають ряд властивостей, що дуже необхідні при лікуванні бореліозної інфекції: активно проникають усередину клітини; наявність двопікового підвищення концентрації в крові супроводжується підвищенням концентрації препарату і в інших середовищах; концентрації в тканинах перевищують концентрацію антибіотика в сироватці крові і значно перевищують МПК для борелій; крім того, здатні проникати усередину фагоцитарних клітин і з ними транспортуватися в уражений орган.

Випадки поєднаної інфекції ЛБ і кліщового енцефаліту (КЕ) можуть складати від 10 до 15 % від усієї групи хворих на КЕ і ЛБ. Часто не буває простого поєднання клінічних ознак цих двох недуг, і хвороба перебігає з переважанням проявів однієї інфекції. Ця обставина, а також частота

мікст-інфекції робить необхідним цілеспрямовані дослідження для виключення ЛБ або КЕ і проведення одночасного специфічного лікування як бореліозу, так і енцефаліту. У цьому випадку препаратами вибору повинні бути або цефалоспорины 3-го покоління, або пеніцилін, тому що порівняно низька ефективність інших антибіотиків може бути причиною обтяжливого впливу ЛБ на перебіг КЕ.

Контроль ефективності антибіотикотерапії ЛБ об'єктивними методами досі залишається невирішеним питанням. Варіанти динаміки значень протибореліозних антитіл у нРІФ, коли після проведеного лікування не відбувається змін у титрах антитіл або ж, навпаки, спостерігається їх підвищення, не дозволяють у ранні терміни (до 3 міс.) після лікування визначити стан елімінації або персистенції збудника. Іноді після зниження титрів антитіл знову настає їх підвищення до діагностичних значень. З урахуванням неоднозначності серологічної діагностики після антибіотикотерапії про елімінацію борелій можна говорити не раніше, як через 6-12 міс. (іноді пізніше) при стійкому зберіганні в динаміці недіагностичних значень антитіл.

Використання ПЛР дозволяє вже через місяць провести аналіз лікування, тому що, будучи прямим методом діагностики з достатньо високою достовірністю, дає можливість у ранні терміни після лікування віддиференціювати залишкові, резидуальні явища від персистенції борелій, що зберігаються. Контрольні дослідження через 3 і 6 міс. з використанням ПЛР своєчасно виявляють хронізацію процесу, що дозволяє проводити своєчасне повторне лікування ЛБ.

Найбільш ефективними засобами профілактики ЛБ є раннє призначення антибіотиків, що дозволяє запобігти розвитку тяжких ускладнень хвороби, уникнути хронізації.

З метою превентивного лікування апробовані антибіотики різних фармакологічних груп. Найбільш ефективними виявилися амоксицилін у поєднанні з клавулановою кислотою, доксидиклін, пролонговані пеніциліни.

Таблиця 3

Схеми превентивного лікування Лайм-бореліозу

Антибіотик	Разова доза	Кратність застосування (раз на добу)	Тривалість (добі)	Ефективність, %
Ретарпен	2,4 млн ОД	1	1	96,8
Доксидиклін	0,1	2	10	95,9
Амоксиклав	0,375	4	5	98,8

Призначення антибіотиків до початку клінічних симптомів у ряді випадків обриває розвиток інфекційного процесу. Використання антибіотиків у перші 5 днів після укусу інфікованого бореліями кліща (інфікування встановлюється при виявленні борелій у кліщі, що присмоктався) дозволяє знизити ризик захворювання з 20 до 1-2 %, причому ефективність тим вища, чим раніше призначається курс превентивного лікування. Застосування антибіотиків після 10-го дня після інфікування з профілактичною метою, мабуть, недоцільне або ж потрібна розробка адекватних схем антибіотикотерапії і достовірних методів діагностики інфікованості бореліями для таких хворих.

Висновки

Правильна оцінка спектру патологічних змін і їх ступеня з урахуванням стадії ЛБ у конкретного хворого необхідні для визначення схеми адекватного лікування. Диференційований підхід у виборі етіотропної терапії хворих з гострими формами ЛБ ґрунтується на оцінці тяжкості перебігу інфекційного процесу і ступеня залучення в нього різних органів і систем.

Раннє застосування антибіотиків в інкубаційному періоді (перші 3-5 днів після зараження) дозволяє майже у всіх інфікованих запобігти недугі, причому практично немає суттєвої різниці від використання конкретного антибіотика. В міру прогресування хвороби у зв'язку з особливостями патогенезу ЛБ погіршується доступність борелій для антибіотиків у тканинах. У такому разі вибір антибіотика здійснюється з урахуванням фармакодинаміки конкретного препарату.

Література

1. Воробьева Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Под ред. Э.И. Коренберга. – Пермь: Урал-Пресс, 1998. – 136 с.

2. Иванов К.С., Антонов В.С., Русальчук В.В. и др. Этиотропная терапия клещевого боррелиоза (болезни Лайма) // Клин. медицина. – 1994. – Т. 72, № 4. – С. 60-61.

3. Проблема клещевых боррелиозов: Сб. науч. трудов / Под ред. Э.И. Коренберга. – М., 1993. – 183 с.

4. Sigal L.H. Current recommendations for the treatment of Lyme disease // Drugs. – 1992. – V. 43, N 5. – P. 683-699.

5. Лесняк О.М., Лайковская Е.Э. Антибактериальная терапия на ранней стадии Лайм-боррелиоза // Клинич. фармакология и терапия. – 1994. – Т. 3, № 2. – С. 25-27.

6. Steere A.C. Clinical definitions and differential diagnosis of Lyme arthritis // Scand. J. Infect. Dis. – 1991. – V. 23. – P. 51-55.

7. Лобзин Ю.В., Усков А.П., Козлов С.С. Клинико-иммунологические аспекты болезни Лайма // Клин. мед. и патофизиол. – 1998. – № 3-4. – С. 47-55.

8. Лобзин Ю.В., Антонов В.С. Болезнь Лайма – клещевой боррелиоз. – С.-Пб.: ВМедА, 1996. – 27 с.

ANTIBIOTICOTHERAPY OF LYME-BORRELIOSIS

O.M. Uskov, Yu.V. Lobzin, V.S. Antonov, V.F. Krumholts, S.S. Kozlov, V.M. Kulikov

SUMMARY. Basing on investigation of 1200 patients with acute and sub-acute course of Lyme-borreliosis (LB) it has been established that correct estimation of spectrum of pathological changes and their degree, taking into consideration the disease stage, is necessary for determination of adequate treatment scheme. Differentiated approach to the choice of etiotropic treatment of patients with acute forms of LB is based on the evaluation of course severity of infectional process and level of involving of various organs and their systems into this process.

Early application of antibiotics during the incubative period (the first 3-5 days after infectioning) allows to prevent the disease almost in all the infected patients. To the extent of disease progressing the accessibility of borrelia to antibiotics in tissues deteriorates. So, for adequate treatment it is necessary to take into consideration the pharmacodynamics of specific preparation.

© Мощич О.П., Харченко М.М., Пилипчук В.С., 2002
УДК 616.981.49-02:616.341]-092.9

О.П. Мощич, М.М. Харченко, В.С. Пилипчук

ВПЛИВ ТОКСИНУ САЛЬМОНЕЛ НА СКОРОТЛИВУ АКТИВНІСТЬ ТОНКОЇ КИШКИ У ЩУРІВ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Медичний інститут УАНМ,
Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

Експериментально встановлено, що токсин сальмонели викликає достовірне збільшення амплітуди тонічного напруження м'язових препаратів тонкої кишки щурів і збільшення періоду тонічного скорочення при одному й тому ж часі перфузії ацетилхоліном.

Середні амплітуди скорочення препаратів тонкої кишки щурів не залежать від періоду введення токсину сальмонел (за 3, 24 чи 72 год до гострого дослідження). Встановлено, що фітопрепарат ренорм не впливає на тривалість евакуації з шлунка їжі вуглеводного складу.

За даними літератури, аферентні й еферентні імпульси, завдяки яким змінюється функціональний стан і реалізуються пускові впливи на травний канал, поширюються головним чином по вагосимпатичним стовбуром [1]. Накопичені до нашого часу фармакологічні дані впевнено вказують на наявність холінергічних нейронів і їх аксонів в ентеральній нервовій системі. Внутрішньоклітинні відведення від нейронів інтрамуральних гангліїв показали, що швидкі збуджуючі постсинаптичні потенціали мають холінергічну природу [2]. У результаті фармакофізіологічних досліджень отримано дані про роль ацетилхоліну (АХ) в холінергічній регуляції скоротливої активності гладких м'язів. Встановлена пряма залежність між скороченнями тонкої кишки (ТК) і вмістом АХ у гладких м'язах [3]. Потенціовальний вплив АХ на скоротливу реакцію гладкої мускулатури кишечника розглядають як полегшуючий прояв скоротливого ефекту холінергічного медіатора в результаті процесів, які реалізуються на рівні постгангліонарних нейронів інтрамурального сплетіння [4]. Проте питання про участь АХ в порушенні моторної активності кишечника, спричиненої токсином сальмонел, проявом якої є діарея [5], залишається маловивченим.

У зв'язку з цим метою досліджень було вивчення впливу токсину сальмонел на скоротливі

реакції ізольованих сегментів тонкої кишки під дією ацетилхоліну.

Окрема серія досліджень була присвячена вивченню впливу фітопрепарату фірми «Екомед» ренорм на евакуаторну функцію шлунка, порушення якої виникає у хворих з гострою кишковою інфекцією. Ренорм використовується в комплексній терапії гострих кишкових інфекцій у дітей і має виражений цитопротективний, репаративний, антиоксидантний вплив на слизову оболонку травного каналу [6]. Крім того, гострі кишкові інфекції супроводжуються діареєю. У зв'язку з цим важливо було дослідити ізольований вплив ренорму на евакуаторну функцію шлунка.

Матеріали і методи

Дослідження проводились на 42 білих лабораторних щурах обох статей масою 115-140 г в умовах гострого дослідження. Після евтаназії тварин, шляхом цервікальної дислокації, видаляли з черевної порожнини частину ТК довжиною 15 см. Відрізки відпрепарованої ділянки ТК довжиною 1 см розміщували у плексигласовій камері з проточним розчином Кребса звичайного складу, підігрітим до температури 37 °С, і фіксували при початковому розтягненні у довжину за допомогою початкового навантаження у 1,5 г. Запис скорочень відрізка кишки під впливом АХ у концентрації 3×10^{-9} та 2×10^{-8} г/мл здійснювали за допомогою установки, що складалась з механотрона 6 МХ1С, підсилювача постійного струму, осцилографа С1-64А та реєстратора НЗ38. Ацетилхолін вводили в складі розчину, що омивав препарат, зі швидкістю 1,5-3 мл/хв. Силу скорочення непосмугованих м'язів ізольованих сегментів кишки визначали в абсолютних величинах – міліньютонів (мН).

В експериментах досліджували вплив АХ на скоротливу активність препаратів ТК як здорових щурів, так і щурів після хронічного введення сальмонельозного токсину (СТ), який вводили тваринам внутрішньоочеревинно (3 мг/кг) за 3, 24 та 72 год до гострого дослідження.

Дослідження впливу фітопрепарату ренорм на евакуаторну функцію шлунка проводили в умовах хронічного експерименту

на 2 безпородних собаках вагою 13-15 кг з фістулами, вживленими у фундальний відділ шлунка та дванадцятипалу кишку за методом Басова і Павлова. Евакуаторну функцію шлунка досліджували за допомогою методу багаторазового дренажу фістули дванадцятипалої кишки при використанні в якості маркерів сфер з харчової гуми. Тваринам натще після промивання шлунка згодовували 100 г хліба, змоченого 50 мл молока. Для урахування кількості їжі, що покидає шлунок, в раціон додавали 600 гумових сфер. Густина сфер – 1,1 г/см³, яка є близькою до густини вмісту шлунка. Діаметр кожної сфери не перевищував 1-1,5 мм, що забезпечувало їх безперешкодне проходження разом з хімусом через пілоричний сфінктер [7]. Сумарний об'єм сфер не перевищував 1,5 см³. Таким чином, добавка їх до їжі на об'ємі не позначалась. В 5-хвилинних порціях хімусу визначали його об'єм і підраховували кількість сфер. Повноту спорожнення шлунка контролювали за результатами його промивки в кінці експерименту. Ренорм вводили у кишку в дозі 0,7 мл/кг за 30 хв. до початку експерименту.

Результати експериментів оброблені з використанням методів описової статистики. Достовірність різниці між середніми значеннями контролю та дослідів перевіряли за допомогою t-критерію Стьюдента.

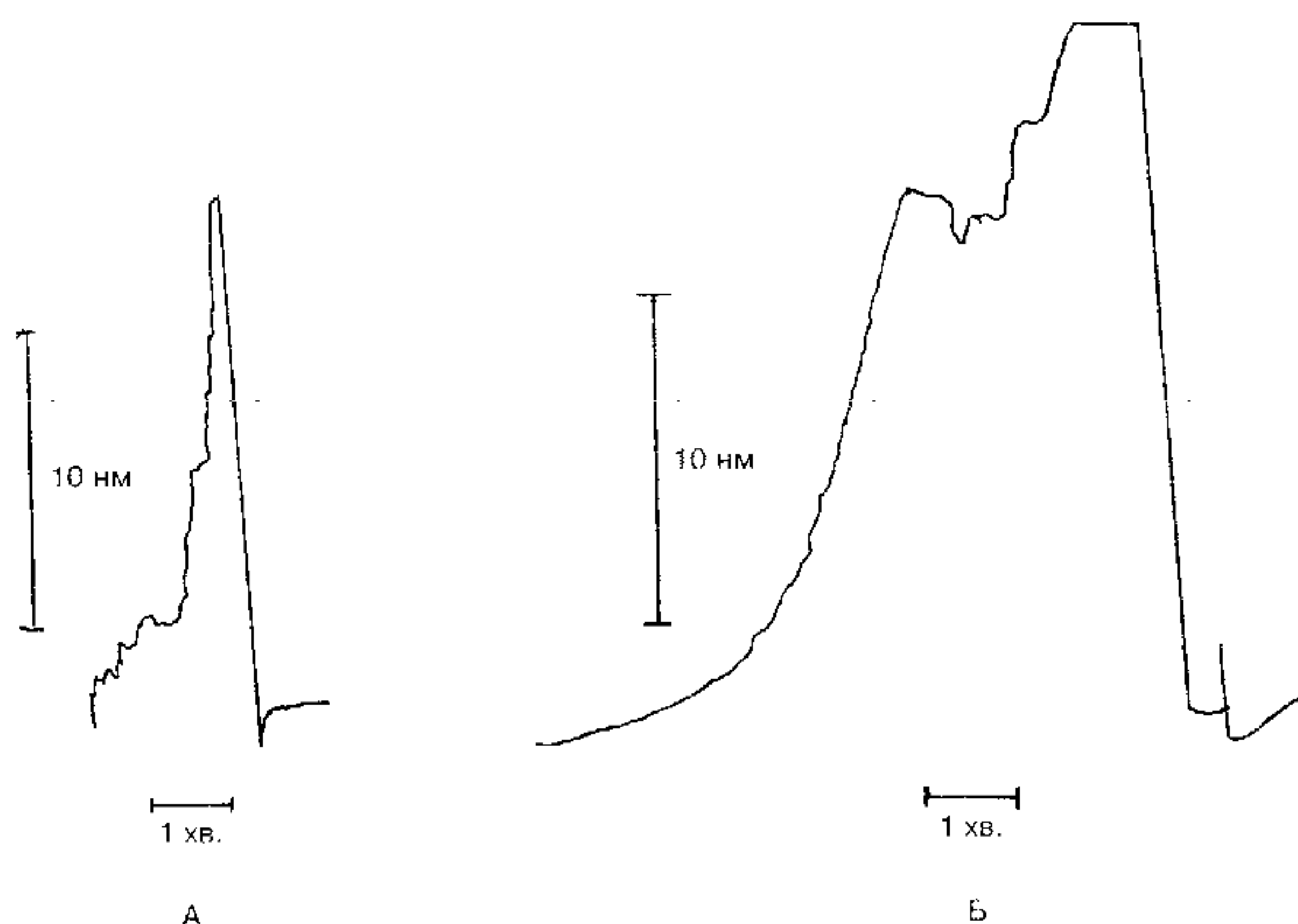
Результати досліджень та їх обговорення

У серії експериментів на здорових щурах (11 тварин) досліджували скоротливі реакції 20 препаратів ТК на АХ. У концентрації 3×10^{-9} г/мл АХ зумовлював

тонічне напруження сегментів кишки силою $13,70 \pm 1,20$ мН, а у концентрації 2×10^{-8} г/мл викликав достовірно більше скорочення препаратів – $16,10 \pm 0,54$ мН ($P < 0,05$, мал. 1), що свідчить про дозозалежний вплив АХ. Подібні дані отримано й іншими авторами, які показали, що в гладких м'язах АХ викликає дозозалежну деполяризацію мембран, збільшуючи частоту потенціалів дії, що веде до скорочення гладких м'язів [8].

Уведення СТ за 3, 24 та 72 год до гострих експериментів з реєстрацією скоротливої активності відрізків ТК викликало достовірне збільшення амплітуди тонічного напруження м'язових препаратів, порівняно з контрольними показниками, та збільшення періоду тонічного скорочення при одному й тому ж часі перфузії препарату АХ. Максимальна реакція відрізків спостерігалася після введення СТ за 3 год до експерименту і становила $22,2 \pm 0,57$ мН, що на $37,9 \pm 3,5$ % більше середнього контрольного показника для препаратів ТК здорових тварин. Достовірної різниці між середніми амплітудами скорочення препаратів ТК від щурів з різним терміном введення СТ не виявлено.

На деяких препаратах тонкої кишки щурів, яким попередньо вводили СТ, на тлі тонічного скорочення спостерігалися фазні спонтанні скорочення, частота виникнення яких коливалася у діапазоні від 2 до 18 для різних препаратів.



Мал. 1. Вплив ацетилхоліну на скоротливість препаратів тонкої кишки щура:

А – скорочення препарату ТК здорового щура під дією АХ (2×10^{-8} г/мл);

Б – скорочення препарату ТК щура під дією АХ (2×10^{-8} г/мл) після попереднього (за 3 год) введення 3 мг/кг токсину сальмонел.

Таким чином, наведені дані дозволяють стверджувати, що механізм діареї, викликаній токсином сальмонели, складний і як одну з ланок включає зростання чутливості гладких м'язів тонкої кишки до АХ.

У наступній серії досліджень вивчали вплив ренорму на тривалість евакуації з шлунка їжі вуглеводного складу. У результаті проведених досліджень встановлено, що у собаки № 1 препарат зменшував тривалість евакуації з шлунка цієї їжі з $417,0 \pm 33,7$ до $366,8 \pm 23,3$ хв., або на 12,0 %. У собаки № 2 за тих же умов вона зменшувалась з $373,0 \pm 26,0$ до $348,3 \pm 50,3$ хв., або на 6,6 %. Як у першій, так і в другій собаки це прискорення було статистично недостовірним.

Відсутність побічної дії ренорму щодо евакуаторної функції шлунка, порушенням якої супроводжуються гострі кишкові інфекції, дають підставу для рекомендації включення цього препарату в комплексне лікування таких хворих.

Висновки

1. Токсин сальмонел викликає достовірне збільшення амплітуди тоничного напруження м'язових препаратів тонкої кишки у щурів, порівняно з контрольними показниками, та збільшення періоду тоничного скорочення при одному й тому ж часі перфузії ацетилхоліном.

2. Достовірність різниці між середніми амплітудами скорочення препаратів тонкої кишки щурів з терміном уведення токсину сальмонел за 3, 24 та 72 год до гострого досліду не виявлено.

3. Фітопрепарат ренорм не впливає на тривалість евакуації з шлунка їжі вуглеводного складу.

Література

1. Гройсман С.Д., Лукацкий Р.А., Плоткин Э.Л. Электро-моторная активность желудка и тонкого кишечника при странгуляционной непроходимости кишечника // Патол. физиология и эксперимент. терапия. – 1976. – Т. 20, № 1. – С. 45-49.
2. Wood J.D. Intrinsic neural control of intestinal motility // Ann. Rev. Physiol. – 1981. – V. 43, N 1. – P. 33-51.

3. Тварог В.М., Нунсона И., Леджер М. Серотонин и до-фаминмедиаторы у мидии. Сравнительная фармакология синаптических рецепторов. – Л., 1977. – 151 с.

4. Березина Т.П., Овсянников В.И. Влияние ацетилхолина на сократительные реакции подвздошной кишки, вызванные серотонином до и после блокады холинорецепторов // Физиолог. журнал СССР. – 1983. – № 12. – С. 1491-1497.

5. Khurana S., Ganguly N.K., Khullar M. et al. Studies on the mechanism of *Salmonella typhimurium* enterotoxin-induced diarrhoea // Biochim. Biophys. Acta. – 1991. – V. 1097, N 3. – P. 171-176.

6. Берегова Т.В., Колосовська Л.О., Цирюк О.І., Мощич О.П. Експериментальне обґрунтування патогенетичного лікування фітоконцентратом «Ренорм» виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки // Модульовані лікувально-профілактичні фітозасоби, їх застосування в медичній практиці / За ред. Б.С. Пилипчука, О.П. Мощича. – Київ, 2001. – С. 107-111.

7. Гройсман С.Д., Бебека А.Д. Анализ механизмов эвакуации из желудка // Физиолог. журн. СССР. – 1974. – № 5. – С. 805-812.

8. Bolton T.B. Effects of stimulating the acetylcholine receptors on the current-voltage relationships of the smooth muscle membrane studied by voltage clamp of potential recorded by microelectrode // J. Physiol. – 1975. – V. 250, N 1. – P. 175-202.

SALMONELLA TOXIN INFLUENCE ON CONTRACTILE ACTIVITY OF SMALL INTESTINE IN RATS

O.P. Moshchych, M.M. Kharchenko, V.S. Pylypchuk

SUMMARY. Salmonella toxin was established experimentally to cause reliable increase of tonic tension amplitude of rats' small intestine muscular preparations and increase of tonic contraction period at the same time of perfusion by acetylcholine.

Average amplitudes of contraction of rats' small intestine preparations don't depend on the period of Salmonella toxin administration (3, 24 or 72 hours before the acute experiment). Phytomedicine Renorm was revealed not to influence on the duration of evacuation of carbohydrate composition food from the stomach.

© Губіна-Вакулік Г.І., Ніколаєва Л.Г., Попова Т.М., 2002
УДК 615.281-02:616.36/.616.61-091]-06:616.981.49-092.9

Г.І. Губіна-Вакулік, Л.Г. Ніколаєва, Т.М. Попова

ВПЛИВ АЛЬТАНУ НА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПЕЧІНЦІ І НИРКАХ У ТВАРИНІ З МОДЕЛЛЮ САЛЬМОНЕЛЬОЗУ

Харківський державний медичний університет

Вивчені мембранопротекторні, репаративні властивості альтану. Об'єктом дії були печінка і нирки тварин, хворих на сальмонельоз. Ефективність впливу препарату на печінку оцінювали за явищами двоядерності гепатоцитів і поліплоїдії, гіперплазії ендотелію синусоїд, збільшення середнього діаметру ядер, суттєвого відновлення і накопичення глікогену гепатоцитами, на нирки – за відсутністю десквамованого епітелію і Хейл-позитивної аморфної маси в просвіті каналців, наявністю більшої кількості великих, пухких клубочків з вільною порожниною капсули Шумлянського-Боумана.

Незважаючи на значні досягнення в інфектології, важливою проблемою для всіх країн є боротьба з кишковими інфекціями, серед яких чимала частка належить сальмонельозу [1, 2]. При цій інфекції основні патологічні зміни у макроорганізмі пов'язані з дією ендотоксинів бактерій.

Метою дослідження було вивчення ефективності рослинного препарату альтану при експериментальному сальмонельозі, зокрема його вплив на морфофункціональний стан печінки та нирок тварин. Альтан – оригінальний вітчизняний препарат, отриманий з шишок вільхи клейкої (*Alnus glutinosa*) і вільхи сірої (*Alnus incana*). До складу препарату входить комплекс речовин поліфенольного походження похідних елаготанінів: елагова і галова кислоти, етилгалат, альнітаніни. Препарат використовується в гастроентерологічній галузі при лікуванні виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, гастродуоденітів, ентероколітів і колітів. Експериментально (на базі ЦНДЛ НФАУ) *in vitro* доведена антимікробна дія альтану на *Salmonella enteritidis*. Тому можна очікувати на його лікувальну ефективність при сальмонельозі.

Матеріали і методи

При постановці моделі сальмонельозу був використаний штам *S. typhimurium* №13311 (DL₅₀ для щурів 10¹⁰ мікробних клітин/мл при введенні 2 мл). Експериментальними твари-

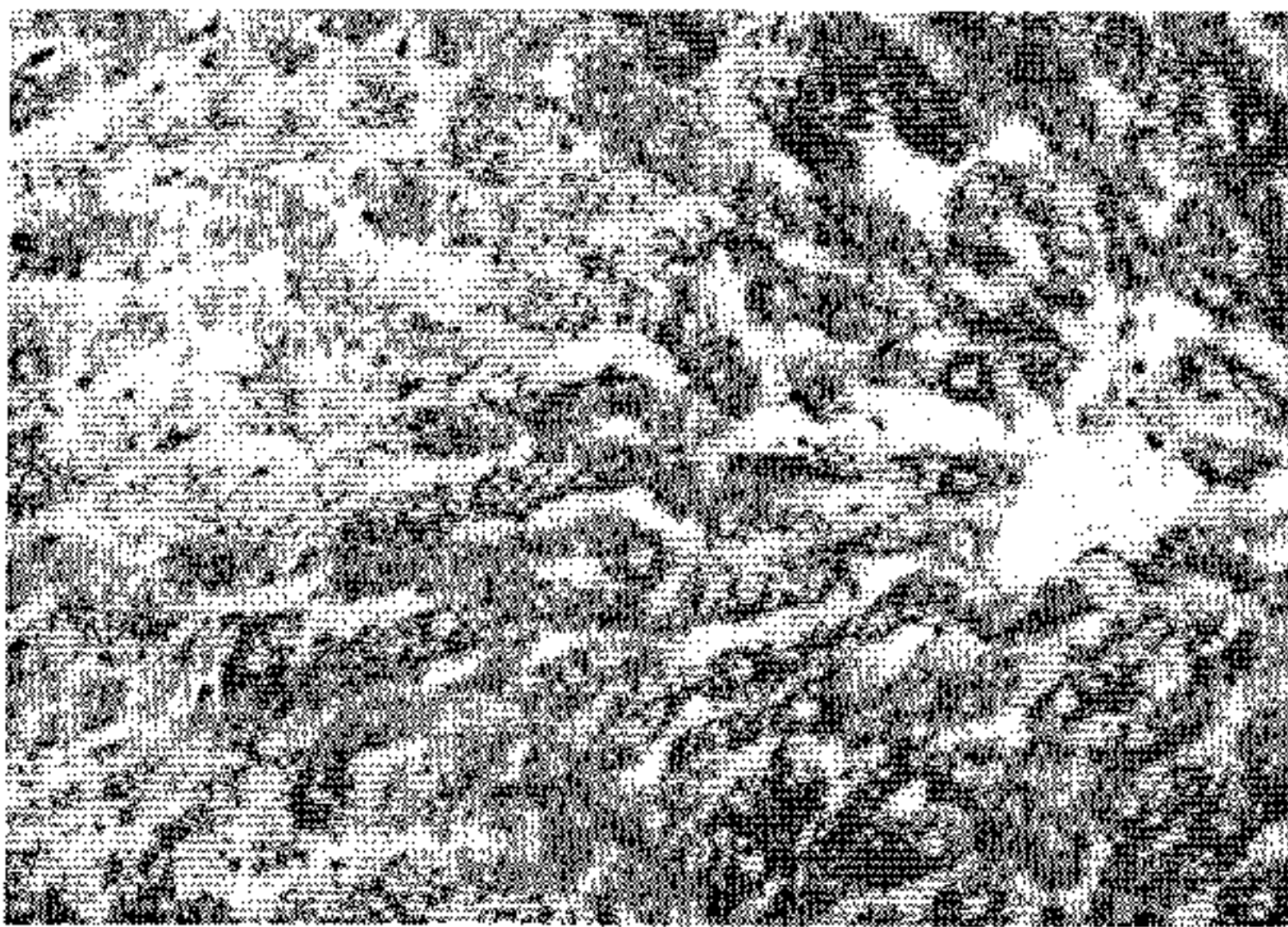
нами служили 30 щурів-самців лінії Вістар. Білих щурів вагою 200-250 г розділили на три групи по 10 осіб у кожній: контрольна група (здорові тварини), перша (група порівняння) і друга основна групи. Усім тваринам першої і другої груп вводили суспензію *S. typhimurium* у концентрації 10⁹ мікробних клітин/мл у кількості 2 мл протягом 3 днів. За першою групою тварин, після стабілізації сальмонельозного процесу (діарея, зниження маси тіла), спостерігали з першого по шостий день. Другій групі тварин після появи ознак інфекційного процесу вводили 10 % водну суспензію альтану протягом 3 днів (4-6-й дні) по 1,0 мл на 100 г маси тіла, перорально за допомогою зонду один раз на день. Усіх тварин на шостий день експерименту забивали шляхом гільйотинування, препарували; на гістологічне дослідження, крім кишечника (результати – в іншій публікації), взяли печінку і нирки. Гістологічні зрізи органів фарбували гематоксиліном-еозином, ставили гістохімічну реакцію ШІК+Хейл.

Результати досліджень та їх обговорення

Гістологічне дослідження печінки тварин контрольної групи, тобто практично здорових, виявило нормальну архітектоніку, але відмічається венозне повнокров'я. У триадах невеликий склероз строми. Навколо центральних вен склероз відсутній. У ядрах гепатоцитів хроматин у вигляді дрібних глибок; ядерце маленького розміру; цитоплазма має грудкувату структуру (мал. 1).

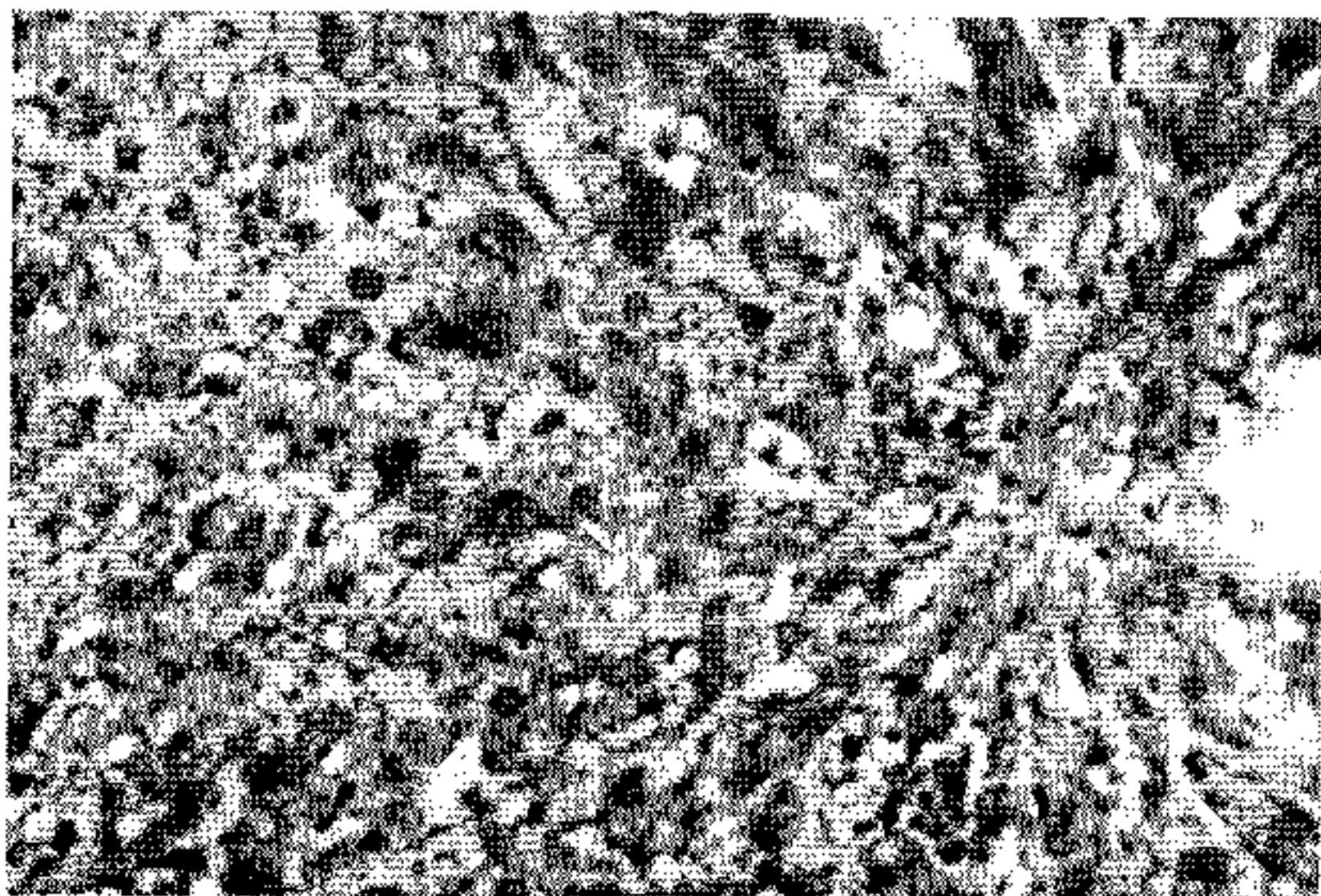
На периферії часточки подібна картина: ядра невеликі, хроматин глибоками. У цитоплазмі гепатоцитів міститься велика кількість глікогену, особливо в гепатоцитах навколо центральної вени. У деяких клітинах відмічається наявність невеликої кількості вакуолей з прозорим вмістом. Середній діаметр ядер гепатоцитів, розташованих по прямій лінії між триадою і центральною веною, становить 7,70±0,32 мкм. Синусоїди неширокі, ендотеліоцити синусоїдів мають темне плоске ядро. Клітини Купфера у вистилці представлені в помірній кількості, мають більш округле, але також темне ядро.

У печінці тварин першої експериментальної групи гепатоцити набрякли, збільшені у розмірі,



Мал.1. Гепатоцити тварин контрольної групи. Нормальна архітектоніка печінки, в гепатоцитах глікоген у великій кількості, наявність клітин Купфера в помірній кількості. Фарбування ШІК+Хейл. Збільшення $\times 200$.

просвіти синусоїд погано визначаються. Тріада "замаскована" лімфо-макрофагальним інфільтратом, особливо навколо артерій. Найближчі до тріади гепатоцити некротизовані, і згаданий раніше лімфо-макрофагальний інфільтрат із зовнішнього боку має неправильний контур, тобто прикордонна пластинка зруйнована. Цитоплазма гепатоцитів вакуолізована, кількість запасів глікогену різко знижена, ядра пікнотичні. У центральних відділах часточок більшість ядер гепатоцитів зменшені в розмірах, темні, ядерця не проглядаються, цитоплазма вакуолізована значною мірою. Деякі гепатоцити без ядер (мал. 2).

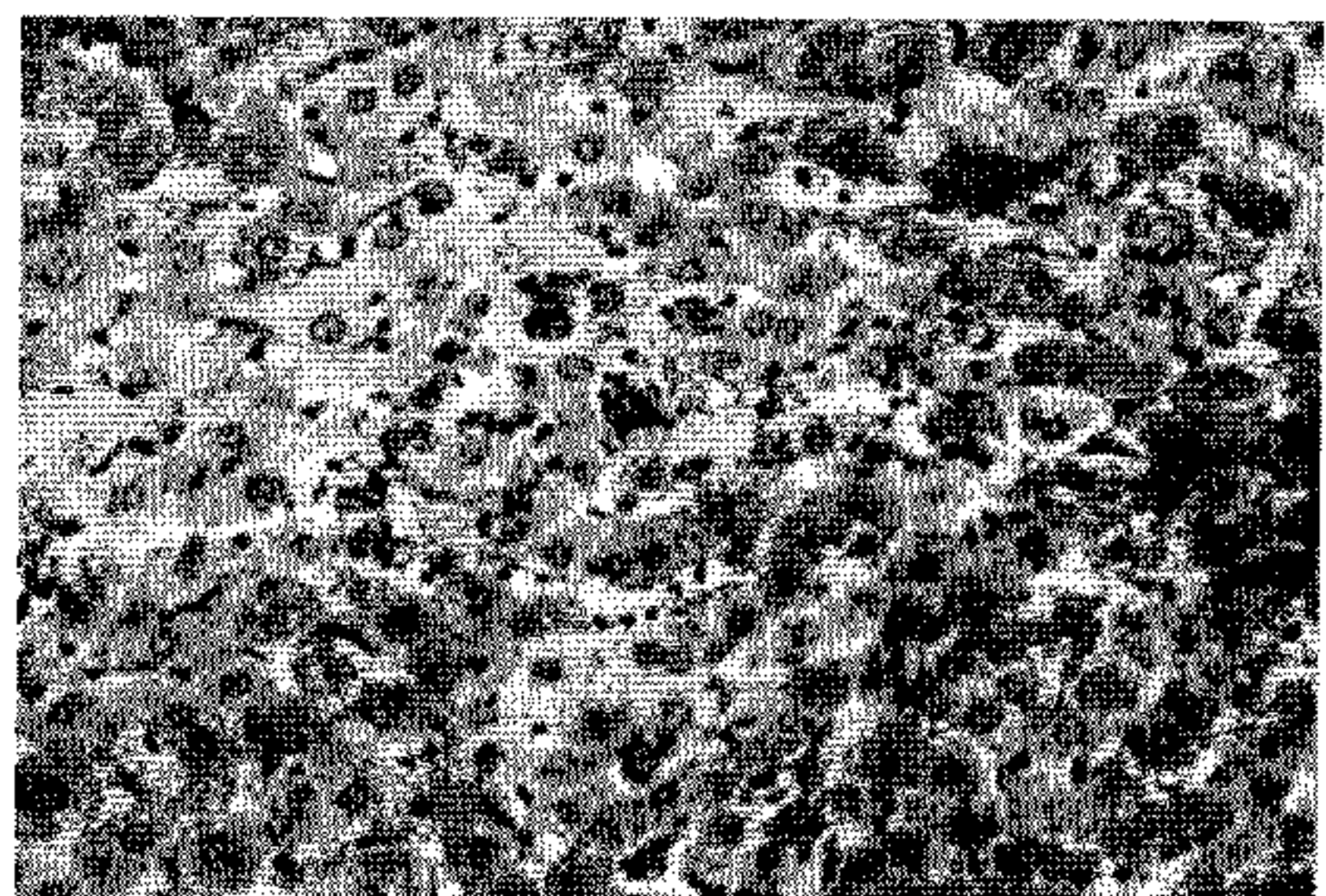


Мал. 2. Тварини першої групи. Гепатоцити збільшені у розмірі, кількість глікогену знижена, лімфо-макрофагальна інфільтрація тріад, гранична пластинка зруйнована, кількість клітин Купфера різко знижена. Фарбування ШІК+Хейл. Збільшення $\times 200$.

Однак трапляються гепатоцити з дуже великим і світлим ядром (поліплоїдія), що має компенсаторне значення. Середній діаметр ядер гепатоцитів, розташованих по прямій між тріадою і центральною веною, становить $10,90 \pm 0,45$ мкм, що достовірно ($P1-k < 0,01$) більше, ніж у контролі. Місцями видно невеликі скупчення макрофагів, що утилізують загиблі гепатоцити. У крові багато лейкоцитів. Ендотеліоцити синусоїд місцями з пікнотичним ядром, кількість клітин Купфера в синусоїдній вистилці різко збільшена.

Патоморфологія печінки тварин другої групи має наступні особливості. Лімфо-макрофагальна інфільтрація тріад чітко окреслена, тобто пошкодження граничної пластинки відсутнє. Є раніше описані пошкодження: грудкуватість цитоплазми гепатоцитів, наявність дрібних гіперхромних ядер клітин, що гинуть та утилізуються макрофагами. Разом з тим, трапляються в помітній кількості гепатоцити з дуже великим світлим ядром, з двома ядерцями, тобто поліплоїдні, а також двоядерні гепатоцити (мал. 3).

Середній діаметр ядер гепатоцитів, розташованих між тріадою і центральною веною, становить $13,80 \pm 1,52$ мкм, що достовірно більше не тільки від контролю ($P2-k < 0,01$), але й не лікованих тварин ($P2-1 < 0,05$). Ядра синусоїдних ендотеліоцитів світліші і більші, ендотелій гіперплазований, також збільшена кількість клітин Купфера в синусоїдальній вистилці. Мозаїчно по всій часточці розподілені гепатоцити з великою кількістю глікогену.



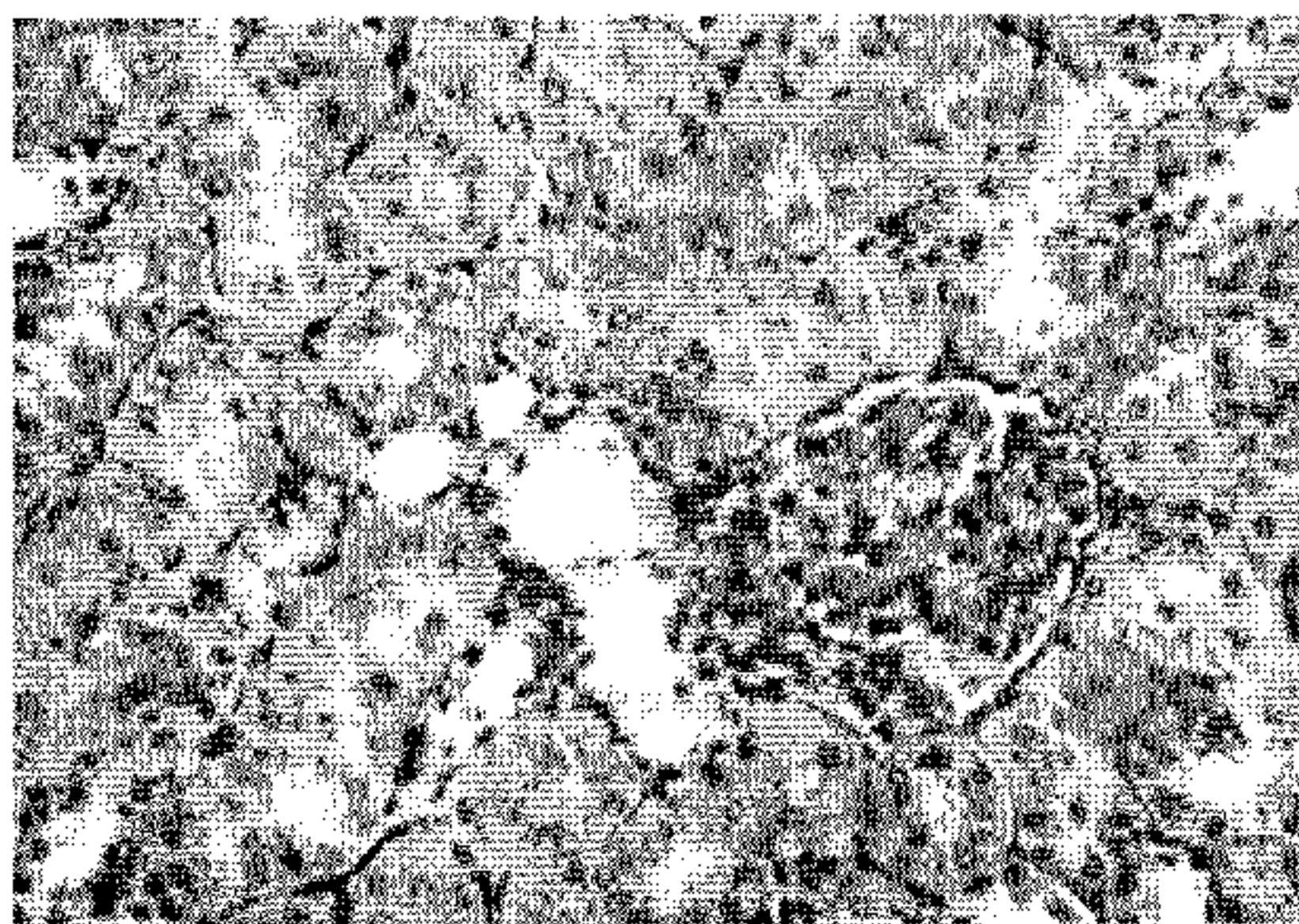
Мал. 3. Тварини другої групи. Поряд із загиблими гепатоцитами має місце двоядерність і поліплоїдія, збереження граничної пластинки, збільшена кількість клітин Купфера. Фарбування ШІК+Хейл. Збільшення $\times 200$.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таким чином, якщо в контролі печінка має тільки ознаки невеликої білково-ліпідної паренхиматозної дистрофії, ймовірно у зв'язку з білковим дефіцитом і гіповітамінозом, то в групі тварин з модельованим сальмонельозом відмічається наростання ознак токсичного пошкодження гепатоцитів. Особливо значне пошкодження навколо триад, кількість жирових вакуолей зростає, багато гепатоцитів гинуть. Одночасно відзначається міграція в печінку великих кількостей макрофагів, що концентруються навколо триад і мігрують до загинувших гепатоцитів з метою їх утилізації. Різко зменшені запаси глікогену в печінці, тобто можна говорити про розвиток токсичного пошкодження печінки тварин при моделюванні сальмонельозу.

Використання альтану для лікування заражених тварин відбилося на морфофункціональному стані печінки у вигляді не тільки зменшення глибини пошкодження, але й підвищення її репаративних якостей. Зазначені явища двоядерності гепатоцитів і значнішої поліплоїдії, гіперплазії ендотелію синусоїд, збільшення середнього діаметра ядер супроводжуються суттєвим відновленням і накопиченням глікогену гепатоцитами.

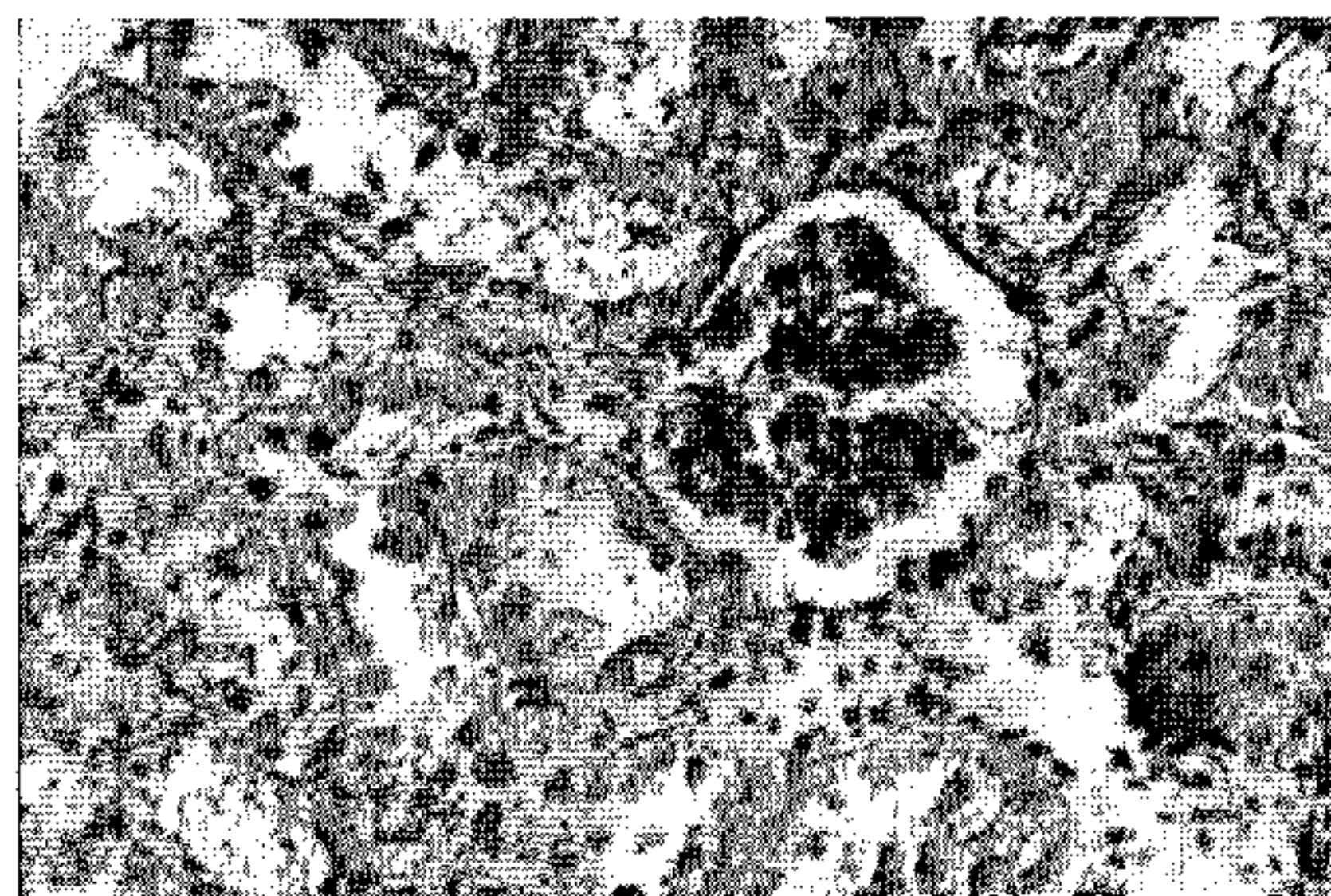
При гістологічному дослідженні нирок тварин контрольної групи встановлено наступне. Клубочки виглядають помірно щільними з дуже вузькою щільною порожниною Шумлянського-Боумана або навіть з її відсутністю. Клітинні елементи клубочка розташовуються щільно у вигляді округлого утвору. Ядра ендотеліоцитів капілярів довгастої форми, темнуваті, подцитів і мезангіоцитів – округлі, забарвлені ясніше, фіброцитів – різко подовженої форми, темні (мал. 4).



Мал. 4. Тварини контрольної групи. Клубочки і капсула Шумлянського-Боумана виглядають помірно щільними, базальна мембрана капілярів тонка, ШІК-позитивна, чітко виражена щіточкова облямівка каналців. Фарбування ШІК+Хейл. Збільшення x200.

Базальна мембрана капілярів тонка, ШІК-позитивна, ледь проглядається. Епітелій проксимальних частин каналців кубічний, ядра округлі, хроматин дрібноглибчастий, проглядаються ядерця. Апікальна щіточкова облямівка епітеліальних клітин проксимальних частин каналців ШІК-позитивна, чітка. Середній розмір ядер епітеліоцитів проксимальних відділів каналців нефронів (перпендикулярно до базальної мембрани) становить $4,40 \pm 0,25$ мкм.

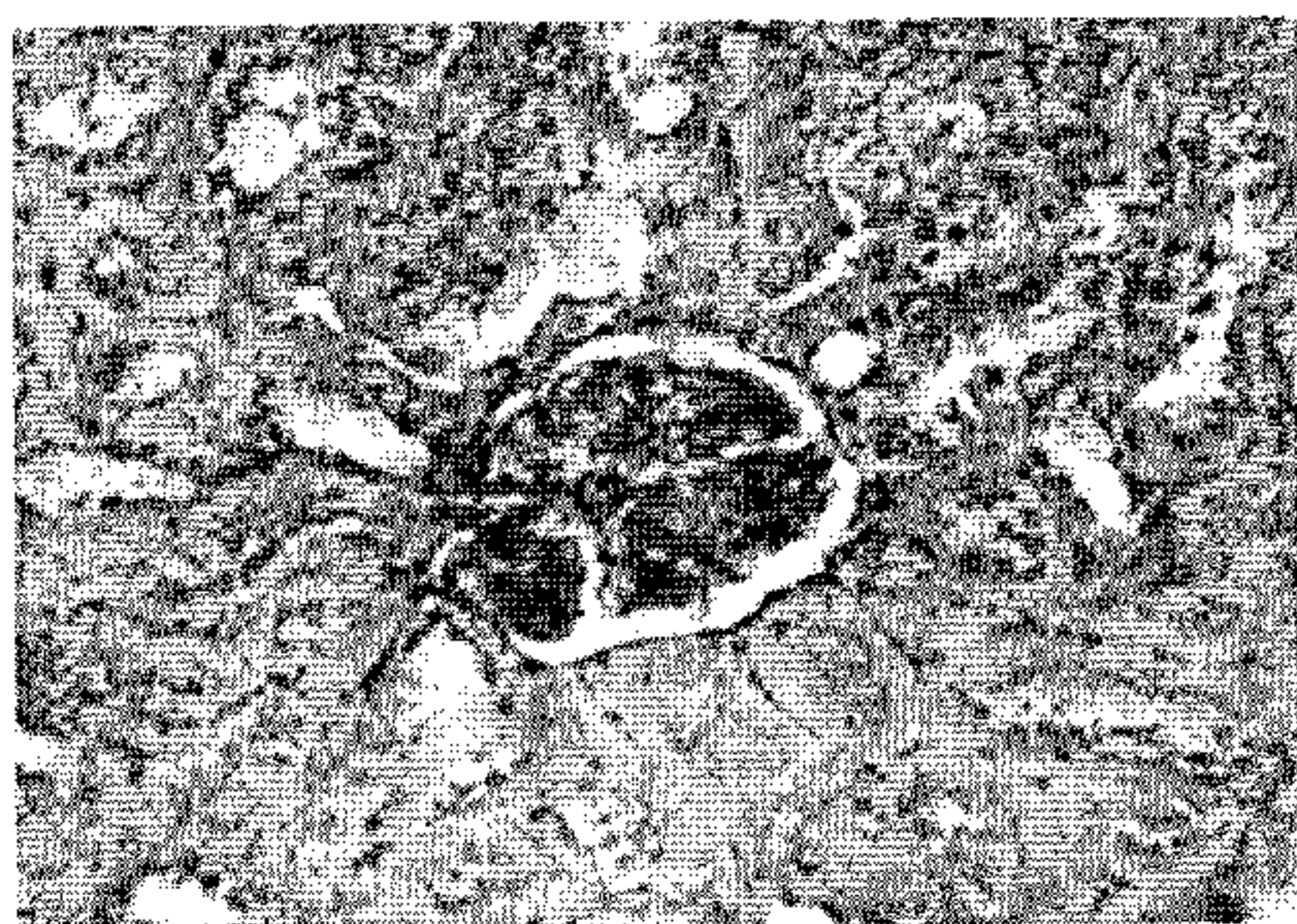
У нирках тварин першої експериментальної групи збільшений обсяг клубочків, тому частина порожнини капсули Шумлянського-Боумана збільшена. Клубочки виглядають або пухкими (в їх капілярах наявна товстіша ШІК-позитивна базальна мембрана), або ущільненими (становлять дві третини від загальної кількості клубочків, мал. 5).



Мал. 5. Тварини першої групи. Клубочки виглядають ущільненими, порожнина капсули Шумлянського-Боумана збільшена, у проксимальних відділах каналців апікальна ШІК-позитивна щіточкова облямівка епітелію значно зруйнована. Фарбування ШІК+Хейл. Збільшення x200.

Ядра ендотеліоцитів таких клубочків гіперхромні, просвіт капілярів не проглядається. У проксимальних відділах каналців апікальна ШІК-позитивна щіточкова облямівка епітелію значно зруйнована, цитоплазма епітеліоцитів глибокаста. Ядра гіперхромні, місцями з явищами каріопікнозу і каріолізису. Середній розмір ядер епітеліоцитів проксимальних відділів каналців нефронів в напрямі, перпендикулярному до базальної мембрани, становить $3,10 \pm 0,16$ мкм, що достовірно менше, ніж у контролі ($P < 0,01$). У просвіті багатьох каналців виявлений десквамований епітелій і Хейл-позитивна аморфна маса.

У тварин другої експериментальної групи на фоні зменшеного об'єму щільних клубочків відзначається наявність великих, пухких клубочків з великим об'ємом вільної порожнини капсули Шумлянського-Боумена, тобто з морфофункціональними ознаками активації. Ущільнення і потовщення базальної мембрани ендотелію клубочкових капілярів виражені тільки вогнищево. Щіточкова облямівка епітелію проксимальних каналців широка, хоч по периферії коркової речовини трапляються ділянки її відсутності (мал. 6).



Мал. 6. Тварини другої групи. Наявність пухких клубочків з великим об'ємом вільної порожнини капсули Шумлянського-Боумена, щіточкова облямівка епітелію проксимальних каналців значною мірою збережена. Фарбування ШІК+Хейл. Збільшення $\times 200$.

Середній розмір ядер епітеліоцитів проксимальних відділів каналців нефронів по осі, перпендикулярній до базальної мембрани, становить $4,6 \pm 0,3$ мкм, що практично не відрізняється від контролю і достовірно більше, ніж у першій групі ($P1-2 < 0,01$).

Таким чином, можна відзначити наявність великого навантаження на нирки при моделюванні сальмонельозу. У частині нефронів мають місце морфологічні прояви, очевидно, токсичного пошкодження, тоді як в іншій частині нефронів – інтенсифікації сечоутворення. Морфофункціональний стан, а саме пошкодження каналцевого епітелію в проксимальних відділах каналців, найбільш демонстративно свідчить про патологічну дію на нирки сальмонельозної інфекції.

Введення альтану як лікувального засобу тваринам другої групи добре позначилось на морфофункціональному стані нирок у вигляді не

тільки зменшення глибини пошкодження, але й підвищення репаративних якостей, про що свідчить відсутність десквамованого епітелію і Хейл-позитивної аморфної маси в просвіті каналців, наявність більшої кількості великих, пухких клубочків з вільною порожниною капсули Шумлянського-Боумена, тільки вогнищеве ущільнення і потовщення базальної мембрани ендотелію клубочкових капілярів, нормалізація розмірів ядер каналцевого епітелію. Ймовірно репаративна, мембранопротекторна дія альтану пов'язана з високою антиоксидантною активністю, що підтверджується дослідженнями ряду авторів [3, 4]. Діючим фактором цього препарату вважають фенольні сполуки, зокрема, дубильні речовини [5]. Відомо, що поліфенольні сполуки мають антиоксидантну дію, що й зумовлює здатність альтану запобігати пошкодженню клітин печінки, нирок і стимулює процеси репарації.

Висновки

1. При експериментальному сальмонельозі суттєво пошкоджуються печінка і нирки, щоправда з деякою компенсацією ушкодження.
2. Рослинний препарат альтан, який вже використовується у неінфекційній галузі, зменшує токсичний вплив сальмонел на печінку і нирки тварин, стимулює репаративну функцію цих органів і може бути рекомендований для лікування сальмонельозу.

Література

1. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – Киев: Здоров'я, 1998. – 412 с.
2. Гебеш В.В. Диагностика и лечение сальмонеллезов // Врачеб. дело. – 1997. – № 2. – С. 47-52.
3. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – С.-Пб.: Сотис, 1993. – 109 с.
4. Радько О.В., Сербин А.Г. Вивчення біологічної дії деяких рослин роду вільха // Сучасні проблеми фармації: Тези доп. респ. наук.-практ. конф. – Харків, 1994. – С. 86.
5. Хворост О.П., Соболева А.Г., Сербин А.Г., Оснищева Л.А. Химическое изучение ольхи клейкой // Тез. докл. IV съезда фармацевтов УССР. – Запорожье, 1984. – С. 175.

ALTAN INFLUENCE UPON PATHO-MORPHOLOGICAL CHANGES IN LIVER AND KIDNEYS OF THE ANIMALS INFECTED BY MODELLED SALMONELLOSIS

H.I. Hubina-Vakulik, L.H. Nikolayeva, T.M. Popova

SUMMARY. Membranoprotective and reparative influences of altan upon the animals sick with salmonellosis have been studied. Effectiveness of altan to influence upon liver was evaluated by

phenomenon of binuclear and polyploid hepatocytosis, hyperplasia endothelium of the sinusoids, increase in averaged values of nuclei diameter, also by trustworthy renewing and accumulation of glycogen by hepatocytosis. Effectiveness of altan to influence upon kidneys was evaluated by absence of desquamated epithelium and Chil-positive amorphous mass in renales tubulus, also by presence of a greater amount of friable glomerulus with free capsule Bowman's cavity.

© Ребенок Ж.О., 2002
УДК 615.33

Ж.О. Ребенок

ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Хоча антибіотики (А) є найбільш застосовуваними і найефективнішими лікарськими засобами з усіх існуючих, напевно, знайдуться медикаменти, використання яких супроводжувалося б такою великою кількістю помилок і побічних ефектів.

Висока ефективність А викликала стійке бажання застосовувати їх якомога ширше, керуючись не клінічними показаннями, а перестраховочними міркуваннями. Хоча А є лікувальними препаратами, їх широко використовують з профілактичною метою, незважаючи на те, що профілактична дія А не властива.

Складність лікувального впливу А як препаратів біологічної дії і постійний синтез нових А, яких сьогодні вже понад 300, потребують спеціальної підготовки, щоб надійно орієнтуватися в їх ієрархії. Оскільки такого роду підготовка складна, то основною причиною помилок антибіотикотерапії (АТ) варто визнати необізнаність, тобто недостатнє знання препаратів (загальних і притаманних конкретним А властивостей) та правил застосування (правил раціональної АТ). На жаль, необізнаність щодо АТ настільки поширена й ґрунтовна, що сприймається як природне явище. Тому надмірність і непрофесіоналізм у застосуванні А є майже добрим тоном, тому що відображають перестраховочні міркування. Перестраховка – від непевності, непевність – від необізнаності.

Одним з оправданих моментів недостатньо фахового застосування А є емпірична АТ, оскільки виявлення збудника, особливо в умовах поліклініки, швидше виняток, ніж правило.

Проте емпірична АТ не повинна проводитися навмання (методом «тика»), а з урахуванням припущення про збудників і досвіду етіотропної АТ. Необхідно враховувати активацію й реактивацію значної частини інфекційних збудників. Так, у зв'язку з поширенням вторинних імунодефіцитів різко підвищилася актуальність умовно-патогенних (опортуністичних) збудників: псевдомонади, клебсієли, ентерококи, ацинетобактер, цитробактер, серація, мароксела, протеус-провіденція й ін. Як і раніше, широко поширені стафілококова й ешерихіозна інфекції.

Дуже актуальні інфекції з внутрішньоклітинною інвазією збудників: хламідії, мікоплазми, легіонели, мікобактерії (ГРЗ і пневмонії, урогенітальні, суглобові й ін. запалення). Метицилінрезистентні стафілококи «за сумісництвом» резистентні й до інших бета-лактамних А. До збудників, що реактивуються, треба віднести й стрептокока, оскільки вже багаторазово зареєстровані випадки стрептококової бактеріємії та септицемії з токсичним шоком, ураженням внутрішніх органів і летальністю до 20 %. Оскільки зазначені інфекції мають клінічні орієнтири, то з їх урахуванням АТ набуває етіологічної спря-

мованості і стає достатньо ефективною, якщо здійснюється без грубих помилок [1-12].

Прикладом непрофесійних «показань» до призначення А є: гарячка, лейкоцитоз, паличкоядерний зсув лейкограми, діарея, у тому числі водяниста; як привід для призначення А активно використовуються різноманітні «профілактичні» міркування. Це і є надлишкова й непрофесійна (перестраховочна) АТ. Призначені таким чином А забезпечують не лікувальний ефект, а радше весь набір побічних проявів: підروшування А-резистентних мікроорганізмів, токсичні й алергічні ускладнення, розвиток дисбактеріозу, непотрібні фінансові витрати й дискредитацію АТ.

Позбутися від невмілого застосування А неважко, але для цього необхідно постійно керуватися правилами раціональної АТ.

1. Правило відповідності

Терапевтичні можливості А повинні відповідати особливостям інфекційної хвороби, для лікування якої він застосовується. Тобто у кожному випадку необхідно чітко усвідомити клінічне завдання, для вирішення якого має підбиратися адекватний А за:

- типом дії (бактерицидний, бактеріостатичний);
- спектром дії (широкий або вузький);
- фармакокінетикою (розподіл у тканинах, виділення);
- механізмом дії (пригнічення синтезу компонентів клітинної стінки, синтезу білка, нуклеїнових кислот або фолієвої кислоти бактерій і грибів, ушкодження ендоплазматичних мембран);
- і з урахуванням побічних ефектів (токсичні, алергічні, дисбактеріоз). Необхідні відомості про А – в інструкціях і довідниках, що додаються.

2. Правило тактичної переваги

Застосування А визначається не тільки клінічними, але й тактичними показаннями. Є інфекції, при яких А призначається в усіх, навіть легких випадках, та хвороби, при яких А не призначається або призначається обмежено.

При стрептококових інфекціях (ангіна, скарлатина, бешиха) А необхідний у всіх випадках. Тут основним завданням АТ є ліквідація вогнища стрептокока, щоб запобігти можливому розвитку ревматизму, гломерулонефриту, міокардиту, бешихи і слонової, тоді як клінічне видужання досягається попутно, оскільки воно можливе й без А.

Не застосовуються А при:

- гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ),
- гострих діарейних інфекціях (ГКІ) з водянистою діареєю (рекомендації ВООЗ),
- гарячках, бактерійна природа яких не доведена.

Застосування А доцільно при:

- а) ГРВІ з фізикальними (асиметричні хрипи) і/або рентгенологічними ознаками пневмонії,
- б) ГКІ з кров'янистими (дизентерієподібними) випорожненнями.

3. Правило дозування

Антибіотик застосовується в терапевтичних (фармакопейних) дозах. Бета-лактамі А (пеніциліни, цефалоспорины) можуть застосовуватися в мегадозах (таких, які у декілька разів перевищують високі дози). Застосування А в дозах, нижчих від терапевтичних («трішки і на всяк випадок»), неприпустиме.

4. Правило відповідності типу дії антибіотика тяжкості недуги

Терапевтична дія А підвищується, якщо тип його дії відповідає тяжкості інфекції: тяжка інфекція – бактерицидні А, середньотяжка – бактеріостатичні А.

5. Правило обмеження антибіотикопрофілактики

Хоча термін «антибіотикопрофілактика» існує, профілактичної дії А не мають, оскільки вони є лікувальними препаратами.

«Профілактичне» застосування А не відповідає основному правилу АТ – адекватності А конкретній інфекційній хворобі, воно виходить за рамки терапевтичної доцільності і повинно бути суворо обмежено.

«Профілактичне» застосування А в хірургії насправді є ранньою (випереджувальною) терапією інфекції, що потрапила в хірургічну рану під час операції. Всі інші види «антибіотикопрофілактики», у тому числі й А «прикриття» при терапії глюкокортикостероїдами (ГКС), невиправдані й шкідливі. Пильне спостереження за хворими, що одержують ГКС, з метою раннього виявлення ознак інфекції, як неважко переконатися, приносить набагато більше користі хворому і лікувальному закладу, тому що запобігає невиправданим витратам на А.

6. Правило стартової антибіотикотерапії

Антибіотики резерву (карбапенеми, цефалоспорины IV генерації) не повинні бути засобом стартової АТ. Але не повинно бути й зайвого затягування з їх призначенням, якщо того потребує клінічна ситуація.

7. Правило поєднання антибіотиків

При необхідності поєднаної АТ (для посилення етіотропної дії і розширення її спектру) синергізм А досягається, якщо:

- поєднуються однакові за типом дії, але різні за механізмом дії А;

- застосовується не більше 2-3 препаратів, оскільки зі збільшенням їх числа побічні явища зростають швидше, ніж терапевтичний ефект;
- різні за типом дії А (бактерицидні з бактериостатичними) поєднувати не слід.

8. Правило східчастої антибіотикотерапії

Східчаста АТ або терапія «переключення» поєднує зручність застосування з належним лікувальним ефектом. Її суть полягає в тому, що після 3-4 або 2-3 днів парентерального введення А переходять на пероральну АТ тим самим або подібним А. При цьому, як виявилось, ефективність лікування не знижується.

9. Правило тривалості антибіотикотерапії

У випадках відсутності лікувального ефекту бактерицидний А скасовується/заміняється до кінця 3-ї доби застосування, бактериостатичний – до 5-ї доби.

Припинення АТ по досягненні терапевтичного ефекту здійснюється на підставі клінічної оцінки її результативності при наявності ознак ліквідації запального вогнища/вогнищ.

10. Правило стриманості

Антибіотикотерапія є хіміотерапія, здійснювана на біологічній основі. Вона є серйозним і не завжди безпечним втручанням у біологічне середовище хворої людини. Тому в сумнівних ситуаціях від АТ краще утриматися. «Якщо антибіотик не показаний – він протипоказаний» (В.М. Бочоришвили, 1988). Тільки гарантований терапевтичний успіх покриває неминучі негативні наслідки АТ.

Правила розумної стриманості слід дотримуватися в кожному випадку призначення АТ.

Окремі особливості антибіотикотерапії

Постантибіотиковий ефект

Окремі А, наприклад, макролід азитроміцин (сумамед), мають здатність продовжувати лікувальну дію і після їх відміни. Для азитроміцину цей термін складає до 5 діб. Відбувається це через те, що А (азитроміцин) вибірково проникає в лейкоцити, які доставляють його безпосередньо у вогнище запалення, наприклад, у передміхурову залозу при простатиті. При цьому концентрація А у вогнищі запалення вища, ніж у сироватці. Поступово звільнюючись від А, лейкоцити забезпечують постантибіотиковий ефект. На цьому явищі можуть бути засновані короткі курси АТ, наприклад, 5-денна АТ азитроміцином з урахуванням постантибіотикового ефекту сумарно складе 10-денний курс.

Маневр дозою

Одноразове введення добової дози аміноглікозидного А (амікацин, нетроміцин) послаблює токсичну дію і підвищує терапевтичний ефект.

Антибіотикотерапія в імунодефіцитних ситуаціях

При імунній недостатності (наприклад, пневмонія з лейко- і лімфопенією) терапевтична дія А, як відомо, належним чином не виявляється, оскільки лікує природа, а ліки тільки допомагають лікуванню. У таких випадках АТ необхідно доповнювати препаратами імуновідновлювальної (імунореконструктивної) дії. Кращим серед такого роду препаратів є ронколейкін (фірма «Біотех», Санкт-Петербург). Ронколейкін є рекомбінантним (генно-інженерним) інтерлейкіном-2 людини. Препарат не має токсичної й алергічної дії. Дворазове його введення в дозі 0,5-1,0 млн МО з інтервалом 3 доби відновлює протективні та репаративні функції імунітету, після чого лікувальні активності А виявляються повною мірою [13].

Фінансова вартість антибіотикотерапії

Вартість АТ визначається не ціною застосовуваного А, а термінами видужання і витратами на можливі ускладнення, тобто, фактично, якістю АТ.

Професійно проведена АТ дозволяє одержати повне (без ускладнень!) лікування в мінімальний термін і за мінімальну ціну.

Література

1. Алексеев Г.К. Проблемы совершенствования антибактериальной терапии // Клин. медицина. – 1999. – № 3. – С. 4-8.
2. Беляков В.Д. Сюрпризы стрептококковой инфекции // Вестн. Рос. АМН. – 1996. – № 11. – С. 24-28.
3. Ерофеев В.В., Лирцман И.В. Оптимизация антибактериальной терапии в реанимации // Там же. – 1997. – № 10. – С. 53-56.
4. Комиссия по антибиотической политике // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 2. – С. 46.
5. Навашин С.М. Наука об антибиотиках: ретроспектива и взгляд в будущее // Там же. – 1997. – № 5. – С. 3-9.
6. Новиков В.Е. Современные тенденции антибактериальной химиотерапии // Клин. медицина. – 1996. – № 4. – С. 5-6.
7. Ребенок Ж.А. Современные возможности антибиотикопрофилактики хирургической инфекции // Там же. – 2000. – № 10. – С. 33-35.
8. Ребенок Ж.А. Тактика современной антибиотикотерапии // Мед. новости (Беларусь). – 1999. – № 10. – С. 8-10.
9. Семенов В.М. Курс лекций по этиотропной терапии инфекционных заболеваний человека. – Витебск, 1999. – 129 с.
10. Странунский Л.С. Проблемы и перспективы антибактериальной терапии // Рос. мед. вести. – 1998. – № 1. – С. 23-28.
11. Фомина И.П. Суточные дозы макролидов: однократное или многократное введение? // Международный жур. мед. практики. – 1997. – № 2. – С. 30.
12. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. – М.: НЬЮАМЕД-АО, 1997. – 148 с.
13. Лобзин Ю.В., Козлов В.К., Журкин А.Т. и др. Ронколейкин: иммунотерапия инфекционных заболеваний. – СПб, 2001. – 26 с.

© Андрейчин Ю.М., Протасевич Г.С., 2002
УДК 616.216-02-092

Ю.М. Андрейчин, Г.С. Протасевич

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ СИНУЇТІВ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Проблемі лікування хронічних синуїтів (ХС) присвячені численні публікації в літературі [1-8]. Лікування ХС залежить від локалізації і форми процесу, етіологічного фактора, наявності чи відсутності загострення. Методи лікування ХС поділяють на загальні і місцеві. Загальні принципи лікування полягають насамперед у санації верхніх дихальних шляхів, відновленні носового дихання і призначенні загальнозміцнювальної, антигістамінної терапії. Обов'язковим компонентом лікування ХС є усунення патології носа і носової частини горла, що утруднює носове дихання – підслизова резекція перегородки носа, резекція гіпертрофованих частин середньої носової раковини, бульозної середньої носової раковини, ультразвукова дезінтеграція носових раковин, видалення аденоїдних вегетацій [9, 10]. Час операції залежить від перебігу синуїту і його форми. При загостренні ХС хірургічне втручання слід проводити після ліквідації явищ загострення, тобто після проведеного консервативного лікування. При катаральних ХС без загострення операцію необхідно планувати зразу ж після госпіталізації пацієнта. При гнійному ХС без загострення ці операції слід виконувати після ліквідації гнійних виділень з приносних пазух [10]. У разі одонтогенних форм запалення верхньощелепної пазухи варто починати із санації ушкоджених зубів, що само вже може привести до припинення запального процесу в пазусі [11].

У випадку розвитку загострення синуїту проводиться загальне лікування в поєднанні з місцевим. Із загальних засобів застосовують антибіотики перорально чи парентерально: пеніцилін, цепорин, кефзол, олеандоміцин, біодроксил, оспексин, амоксиклав, ко-амоксиклав, цефадроксил (дурацеф), сумамед, зіннат, зінацеф, фортум [12-14].

Застосовують антигістамінні препарати: діазолін, тавегіл, супрастин, кларитин, семпрекс, актифед [13, 15]. Можна застосовувати і сульфаніламідні препарати: сульфадиметоксин, бісептол та ін. [12]. При болю голови використовують анальгетики: аналгін по 0,5 г всередину 2 рази на день

[12] або в 2 % розчині по 1 столовій ложці 2 рази на день. При загостренні ХС з успіхом застосовується гомеопатичний препарат «Циннабсин» у таблетках перорально (помалу розсмоктуючи в роті) [16].

Повідомляється про застосування муколітика синупрета при ХС у дорослих [17]. Препарат призначається по 50 крапель чи по 2 драже всередину 3 рази на добу.

При лікуванні ХС необхідно враховувати також етіологію недуги. Невдача лікування пов'язана з появою стійких аеробів і анаеробів. Призначення антибіотикотерапії з урахуванням видового складу мікробної флори та її чутливості до призначених препаратів є етіопатогенетично обґрунтованим при гнійному верхньощелепному ХС [6]. При стафілококових процесах антибіотикотерапія не завжди ефективна, тому доводиться застосовувати антистафілококову плазму (250 мл 2 рази на тиждень) і антистафілококовий гамма-глобулін (по 1 ампулі через день, всього 5 ін'єкцій) [12], антистафілококовий імуноглобулін (внутрішньом'язово) у кількості 120-130 МО (5 мл) в одній ін'єкції триразово з інтервалом 2 дні [18]. При ХС застосовується вакцинотерапія. При використанні автовакцини парентерально отримано добрий ефект у 83 % хворих на ХС [19]. При ХС застосовується вітцизняний імуномодулятор тіотриазолін [20].

Хворим на грибові синуїти і поза загостренням призначають сульфаніламідні препарати (бісептол) і протигрибкові засоби (ністатин по 4-5 млн ОД на добу) [12]. При грибових синуїтах рекомендується застосування також інших препаратів: нізоралу, дифлукану, амфотерицину В, імідазолів [21]. Повідомляється про можливості специфічної імунотерапії в лікуванні хворих на алергічний грибовий синуїт [22]. У лікуванні анаеробних синуїтів велике значення надається імуностимуляції та імуномодуляції [22]. При анаеробній етіології верхньощелепного ХС застосовують метрогіл внутрішньовенно крапельно по 100 мл щодня, а метронідазол всередину по 0,25 г 3 рази на день протягом 7 днів [9]. При ХС, викликаних анаеробною і грампозитивною мікробною фло-

рою, рекомендують використовувати антибіотик далацин С (кліндоміцину гідрохлорид) у капсулах по 300 мг 2 рази на день [24]. При застосуванні цього препарату при ХС автори отримали гірші результати, ніж при гострих процесах в приносових пазухах.

При алергічних синуїтах необхідно проведення неспецифічної гіпосенсибілізуючої терапії: можна використовувати антигістамінні препарати, 5 % розчин епсилон-амінокапронової кислоти, препарати кальцію, очищеної сірки. Гіпосенсибілізацію можна також проводити гістаміном, гістаглобуліном [12].

Одночасно проводять місцеве консервативне лікування, яке показане при ексудативних, алергічних й атрофічних формах ХС. Воно передбачає анемізацію вивідних отворів приносових пазух, введення лікарських речовин шляхом пункції верхньощелепної пазухи, її зондування чи пункції, зондування основної пазухи, пункції комірок решітчастого лабіринту і проведення фізіотерапевтичних процедур [12, 13].

При місцевому лікуванні ексудативних ХС першочергове значення надається дренажу приносових пазух. З цією метою закапують в ніс судинозвужувальні краплі, вводять на турунді або у вигляді аерозолі, проводять пункції і промивання пазух антисептичними речовинами та введення в них лікарських середників, а також вводять дренажні трубки для постійного промивання і введення лікарських речовин [12]. Вважають, що при лікуванні ХС потрібно застосовувати дренажування приносових пазух шляхом установки дренажів – трубок і накладання штучного співусть між порожниною носа і пазухою [25]. Ефективнішим, за спостереженнями авторів, є інший метод – накладання штучного співусть між порожниною носа і пазухою.

В якості судинозвужувальних засобів застосовують ефедрин, санорин, галазолін, нафтизин, фармазолін, тизин, отривін, ринофлуїмуцил та ін. [12, 15, 26]. Ринофлуїмуцил надає також муколітичну дію [26]. При загостренні ХС призначають закапування в ніс «Полідекса з фенілефрином» [27]. При ХС також зрошують введені в ніс тампони спреєм «Полідекса з фенілефрином» і призначають його ендоназально після їх видалення. Крім судинозвужувальної дії, цей препарат також володіє антимікробними, протизапальними, місцево гіпосенсибілізуючими властивостями [27]. Анемізації слизової оболонки можна добитись також введенням у середній носовий хід турунд, просочених судинозвужувальним препаратом. При хро-

нічному сфеноїдиті проводять анемізацію слизової оболонки не тільки середнього носового ходу, а, головним чином, верхнього носового ходу [9].

Застосовуються й інші медикаменти для введення в ніс при ХС. Так, при вазомоторно-алергічному ХС рекомендують закапування в ніс крапель вілозен [28], при алергічному синуїті застосовують димедрол-гідрокортизонову і 1 % інталову мазі, які закладають в передні відділи нижніх носових раковин, 1 % розчин новокаїну (1 мл) і 2 % розчин димедролу (0,5 мл), а також суспензію гідрокортизону (по 1 мл в кожену половину носа 1 раз на 4 дні, всього 8 процедур), гістаглобулін, 12,5 % розчин дицинону [12]. При загостренні верхньощелепного ХС у дітей призначають закапування в ніс розчину евкалиміну (1:20) [29]. Одночасно застосовують супозиторії з евкалиміном *per rectum*. Препарат володіє антимікробною дією. Одержано добрі результати від внутрішньоносових ін'єкцій апізартрону в передні кінці обох нижніх носових раковин у дітей з алергічним синуїтом [30].

Із місцевих засобів лікування ХС інтраназально призначають аерозолі з лікарськими речовинами [9, 12]. Так, при алергічних синуїтах застосовують аерозоль бекатиду [12], при верхньощелепному ХС – аерозолі з антисептиками [9]. Використовують кортикостероїди у вигляді аерозолів. При поліпозних ХС застосовують кортикостероїдний препарат назонекс у вигляді водного аерозолі [31]. При загостренні верхньощелепного ХС і етмоїдиту у дітей використовують препарат «Ізофра» шляхом його одноразової пульверизації в кожену половину носа 3 рази на день [32]. При ХС можна вводити в ніс тампони, які зрошують спреєм «Ізофра». Для комплексного лікування хворих на гнійний синуїт і його ускладнення використовують гепарин парентерально і у вигляді коктейля з антибіотиками для аерозольної терапії через порожнину носа. Антибіотик підбирають з урахуванням даних бактеріограми і чутливості мікробної флори.

При лікуванні ХС широке розповсюдження отримав метод промивання приносових пазух «переміщенням» лікарських речовин за Proetz. Тут створюється відповідний від'ємний тиск, який необхідно для промивання приносових пазух [15]. Проводять лікування гнійних ХС безпункційним методом зі застосуванням синус-катетера «ЯМІК» [1], що особливо корисно при пансинуїтах [33]. Однак застосування цього методу, як і методу «переміщення» лікарських речовин, дає тимчасове покращення.

У лікуванні ХС широко застосовується пункційний метод. З цією метою після пункції промивають приносіві пазухи (частіше верхньощелепну) 0,01 % розчином левамізолу, евкалиміном (1:10), полікатаном (1:20), розчинами антибіотиків, кортикостероїдів, протеолітичних ферментів. При верхньощелепному ХС відповідну пазуху запропоновано промивати під тиском 200-250 мл свіжоприготованого 0,1 % розчину «Бакплана» [2]. При загостренні верхньощелепного ХС для промивання пазухи використовують антибіотики біодроксил і оспексин у концентрації 20 мг/мл [14]. Для промивання верхньощелепної пазухи з успіхом використовують сорбенти, зокрема 1 % гель аеросилу – полісорбу [33]. Після промивання пазухи цим гелем його останню порцію неодмінно вимивають розчином фурациліну (1:5000) чи ізотонічним розчином натрію хлориду. При цьому разом з сорбентом вимиваються і адсорбовані на його поверхні мікробні тіла, токсини, продукти запального процесу [33].

Промивають верхньощелепну пазуху дезінфікуючими розчинами з наступним введенням туди лікарських речовин. Для промивання пазухи використовують ізотонічний (фізіологічний) розчин натрію хлориду, фурацилін (1:5000), етакридину лактат (1:500), йодинол, бурівську рідину та ін. Після цього вводять в пазуху антибіотики широкого спектра дії, метрогіль, протеолітичні ферменти, кортикостероїди, ефірну олію лаванди, муколітики – залежно від форми процесу [11, 33, 34]. Аеробна інфекція частіше чутлива до ампіциліну, ампіоксу, метацикліну, лінкоміцину, кефзолу, цепорину [9]. Проте в кожному випадку антибіотики вводять в пазуху згідно з антибіотикограмою [7, 9, 12]. Однак необхідно мати на увазі нераціональне використання антибіотиків при місцевому застосуванні, а саме: в пазуху вводять антибіотики високої концентрації, які негативно впливають на мукоциліарний кліренс і, таким чином, підтримують хронічний запальний процес. Існують різні концентрації антибіотиків, які не впливають на мукоциліарний кліренс, і разом з тим ці дози в десятки і сотні разів вищі від мінімальної бактеріостатичної концентрації. Для пеніциліну вони дорівнюють 10 000 ОД в 1 мл, стрептоміцину – 3000 мгк в 1 мл, мономіцину – 1500 ОД в 1 мл, цепорину – 25 000 мгк в 1 мл, еритроміцину – 300 ОД в 1 мл, поліміксину В – 700 ОД в 1 мл [9]. Для розрідження гною рекомендують одночасно з антибіотиками в пазуху вводити ферменти (хімоліпсин 25 мг або хімопсин 25 мг) [12]. Антибіотики можна за-

стосовувати разом із димексидом, діоксидином, кортикостероїдами [9].

Запропоновані також інші препарати для введення в верхньощелепну пазуху. Так, застосовано новий антисептик мірамістин в 0,01 % і 0,05 % розчинах: 0,01 % при катаральній формі верхньощелепного синуситу, 0,05 % – при гнійній [35]. Вивчена ефективність введення в верхньощелепну пазуху гідрогелів на основі сорбента регенкура з діоксидином при лікуванні 30 хворих на гнійний верхньощелепний ХС [3]. При верхньощелепному ХС рекомендують вводити в пазуху 2 мл 5 % розчину муколітика флуїмуцилу [35]. При загостренні гнійного ХС отримано добрий результат від введення в пазухи лігентену [36]. Для місцевого впливу на слизову оболонку приносівих пазух у хворих на гнійний верхньощелепний ХС використовують суміш 1 % розчину поліензимного препарату «Вобе-мугос Е» з антибіотиком (антибактерійний препарат підбирається індивідуально, відповідно до показників антибіотикограми) [7]. Створені лікарські комбінації вобензимів (вобемугос Е та флогензим) з антибіотиками для місцевого застосування при гнійних верхньощелепних ХС [8]. При них у верхньощелепну пазуху вводять 0,02 % розчин хлоргексидин біглюконату [37], цільний мед [38], суміш ентеросгелю і антибіотика залежно від чутливості виділеної з пазухи мікробної флори [39].

В останні роки для місцевого лікування верхньощелепного ХС широко використовується звіробій звичайний, квітки календули, ромашки лікарської, трава деревію звичайного, листя мати-й-мачухи, м'яти перцевої, подорожника великого. Настоюють 10 г суміші цих трав на 200 мл води; 3-5 мл настою вводять у верхньощелепну пазуху [9]. Для забезпечення тривалішого проникнення лікарських речовин в слизову оболонку пазух доцільно вводити їх з димексидом (1 частина димексиду, 4 частини лікарської речовини) [12]. Досліджено метод фотохромної антисептики при лікуванні хворих на загострений верхньощелепний ХС [40]. Після промивання пазух фізіологічним розчином натрію хлориду в них вводять 30 мл 0,01 % розчину метиленового синього в поєднанні з дією електромагнітним випромінюванням (протягом 5 хв.). Курс лікування 5 сеансів. Запропонована ощадлива методика лікування хронічного запалення решітчастого лабіринту, що заключається в пункції його комірок спеціальною голкою, промиванні їх і введенні різних лікарських речовин з урахуванням особливостей запального процесу [41].

При місцевому лікуванні ХС необхідно урахувати етіологію захворювання. При стафілококовій етіології синуїту доцільне місцеве застосування стафілококового бактеріофагу, антистафілококової плазми, 0,2-0,4 % водного розчину папаїну [9]. Останній діє також на протей і синьогнійну паличку. При антибіотикостійких штаммах мікроорганізмів можна використовувати розчин діюциду (1:5000) з наступним промиванням пазухи ізотонічним розчином натрію хлориду, 1 % розчином діоксидину, йодинолу [12].

При грибкових синуїтах доцільно застосовувати натрієву сіль леворину, ністатин з розрахунку 10 000 ОД на 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, розчин хінозолу (1:1000), 0,1 % водний розчин генціанового фіолетового чи амфотерицину В [12]. Для місцевого лікування при грибкових сфеноїдитах апробовано 0,1 % розчин пімафуцину [42].

При алергічних синуїтах доцільно вводити в приносіву пазухи суспензію гідрокортизону (2-3 мл) чи антигістамінні препарати [12].

При анаеробній етіології верхньощелепного ХС рекомендують у верхньощелепну пазуху вводити метронідазол [9] і метрогіл [9, 34]. При лікуванні анаеробних етмоїдитів вводять безпосередньо в решітчасті пазухи метронідазол у комбінації з антибіотиком [23].

Враховуючи, що анаеробні умови сприяють росту мікробної флори приносівих пазух, можна вважати доцільним використання кисню в комплексному лікуванні синуїтів [9, 23]. Уведення в приносіву пазухи кисню і створення в них таким чином аеробних умов, очевидно, буде згубно діяти на облигатні анаеробні бактерії і у відповідній мірі придушувати розмноження факультативних анаеробів.

Оксигенація верхньощелепної пазухи здійснюється через дренажну трубочку, вставлену в її порожнину, або через голку Куликовського під час пункції пазухи. Кисень подається від кисневого балону з редуктором або від кисневої подушки через апарат Боброва, зі швидкістю 1-2 л на 1 хв. [9]. Однак, методика подачі кисню громіздка. Тому найкраще слід проводити аерацію верхньощелепних пазух повітрям за допомогою мікрокомпресора [9]. Аерація проводиться протягом 30-40 хв. щодня, до повного видужання [9]. Механізм дії кисню різноманітний. Кисень знижує артеріальну гіпоксію, відновлює дихальні ферментні системи на тканинному рівні, стимулює циліарну активність миготливого епітелію, підсилює імунологічні властивості організму, ефекти антибіотикотерапії, стимулює діяльність центральної нервової системи [9].

Однак при ХС може виникнути необхідність в багаторазовому повторенні пункцій чи зондуванні, в зв'язку з чим для лікування ХС широко використовують дренування пазух. Дренують верхньощелепну пазуху за допомогою поліетиленових, тефлонових, поліхлорвінілових трубок [9, 12, 33].

Через дренажні трубочки промивають приносіву пазухи антисептиками, після чого вводять лікарські речовини: антибіотики, імуномодулятори, кортикостероїди, протеолітичні ферменти, антигістамінні засоби [9, 15], лізоцим [43]. При верхньощелепних ХС через трубочку вводять суміш (500 000 ОД мономіцину, 10 мл 0,5 % розчину димедролу і 5 мл суспензії гідрокортизону) [44]. При загостреному верхньощелепному ХС деякі автори [45] пазуху через постійний хлорвініловий катетер промивають 0,9 % розчином натрію хлориду через кожні 3-4 години з наступним введенням суспензії альвеолярних макрофагів.

Лікування ХС дренуванням має значні переваги перед пункціями. Дренування верхньощелепної пазухи дозволяє протягом тривалого часу вводити у пазуху розчини лікувальних середників. Промивання пазух через дренаж безболісне, медикаменти можна вводити в них по кілька разів на добу, можливе проведення оксигенації пазухи, опромінення зсередини гелій-неоновим лазером, ультрафіолетовим лазерним випромінюванням через світловід, підведення ультразвуку в пазуху через хвилевід.

Із фізіотерапевтичних методів при ХС застосовують УВЧ, КВЧ, інфрачервоне проміння, мікрохвилі, електрофорез, ультразвук, УФО, КУФ, лазеротерапію, грязелікування, бальнеотерапію [9, 11, 12, 15, 38, 44, 46, 47]. Протипоказанням до грязелікування є загострення синуїтів. Мікрохвилі і грязелікування протипоказані при поліпозних і гіперпластичних синуїтах [12]. Для електрофорезу використовують діоксидин [46], димексидно-олійний розчин живиці [47], 3-10 % розчин бджолиного меду [38].

Повідомляється про застосування УФО автокриві [48], прискорених електронів [49], променевої терапії [50]. У лікуванні ХС застосовують фонофорез – введення лікарських речовин за допомогою ультразвуку [12, 28, 51], фонофорез поєднаної дії випромінюванням гелій-неонового лазера і лікарськими речовинами [52]. Запропоновано фонофорез з полікатаном [51]. При поліпозних і гіперпластичних синуїтах рекомендують внутрішньоносовий фонофорез з 1 % гідрокортизоновою маззю (попередньо видалити поліпи) за допомогою ультразвукового апарата ЛОР-3

[12]. У хворих на ХС застосовують лінійно-поляризоване некогерентне світло лампи «Біоптрон-2» [5]. При ексудативних верхньощелепних ХС проводять внутрішньопазушне ультрафіолетове лазерне опромінення [53]. При загостреннях ХС у дітей застосовують магнітолазеротерапію [54], інгаляції з протинабряковою сумішшю [15]. При ексудативних ХС використовують низькочастотний вібраційний масаж – вібротерапію [55].

При алергічних синуситах застосовуються різні методи фізіотерапії: мікрохвилі [4], іонотерапія [56], ендоназальний електрофорез апізартрону [30], лазерне випромінювання, фонофорез з гідрокортизоном на скати носа [28], рефлексотерапія – гальванокаустика і припікання рефлексогенних зон [57]. При алергічних синуситах використовують інгаляції з еуфорбієм композицій і ангіостол по 1 таблетці 2 рази на день [58]. Ці антигомотоксичні препарати для лікування алергічних синуситів, на думку автора, є новим напрямком у сучасній медицині. У хворих на алергічний синусит у поєднанні з легкою бронхіальною астмою застосовують штучний мікроклімат, заснований на аерозолі кам'яної солі різних концентрацій та дисперсності [56]. У комплексному фізіотерапевтичному лікуванні таких хворих використовують акупунктурне опромінення гелій-неоновим лазером на ділянку носа [56]. При алергічному синуситі проводять штучну спелеотерапію (дія штучного мікроклімату, що створюється високодисперсним аерозолем натрію хлориду, який виробляється в спеціальній камері) [59].

Література

1. Козлов В.С. Управляемая ирригационная терапия с помощью синус-катетера ЯМИК-5 в лечении хронического синусита // Вестн. оторинолар. – 1997. – № 3. – С. 35-37.
2. Окунь О.С., Трофименко Н.П. Эффективность местного применения «Бакплана» при хроническом гнойном гайморите // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 1997. – № 4. – С. 44-49.
3. Василенко И.П., Николаев М.П. Синусорбция гидрогелями регенкура при лечении хронического гнойного гайморита // Вестн. оторинолар. – 1998. – № 3. – С. 39-41.
4. Загоруева Л.Л., Гарюк Г.И., Ковтун М.С. Микроволновая резонансная терапия в лечении больных хроническим аллергическим риносинуситом // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 1998. – № 5, Додаток. – С. 43-45.
5. Іськів Б.Г., Шкоба Я.В., Маркітан Т.В. Застосування лінійно-поляризованого некогерентного світла лампи «Біоптрон-2» в лікуванні осіб з хронічними запальними процесами у навіколоносових пазухах // Там само. – 1999. – № 5, Додаток № 2. – С. 35-38.
6. Левицька С.А., Сидорчук І.Й. Етіотропна терапія при хронічному гнійному синуситі // Там само. – 1999. – № 3, Додаток. – С. 112-116.
7. Юкоть Ю.В. Досвід використання вобензимних препаратів в терапії хворих на хронічний гнійний гайморит // Там само. – 2000. – № 2. – С. 63-64.
8. Веремеєнко К.М., Заболотний Д.І., Голобородько О.П. та ін. Обґрунтування застосування вобензимних препаратів в комплексному лікуванні хворих на хронічний гнійний гайморит // Там само. – 2001. – № 1. – С. 1-8.
9. Лайко А.А. Хвороби носа та приносових пазух // Дит. оторинолар. – Київ: Здоров'я, 1998. – С. 190-294.
10. Протасевич Г.С. Хирургическое лечение деформаций перегородки носа и сочетанная ЛОР-патология: Дис. ... докт. мед. наук. – Тернополь, 1995. – 374 с.
11. Безруков С.Г., Балабанцева А.Н. Перспективы пелоидотерапии обострения хронического одонтогенного гайморита // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 2001. – № 3, Додаток. – С. 12-13.
12. Дайняк Л.Б. Нос и околоносовые пазухи: Руководство по оториноларингологии / Под ред. И.Б. Солдатов. – М.: Медицина, 1997. – С. 200-283.
13. Боєнко Д.С. Прхідність максилярного співустья та вибір оптимального методу лікування гаймориту // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 2001. – № 3, Додаток. – С. 20-21.
14. Тимен Г.Э., Писанко В.Н., Кобзарук Л.И. Результаты исследования эффективности антибиотиков «Biodroxil» и «Ospexin» (Biochemie, Austria) при лечении больных с обострением хронического воспаления среднего уха и верхнечелюстных пазух // Там само. – 1998. – № 3. – С. 49-50.
15. Кузык И.В., Винничук П.В., Чашевая Е.Г. и др. Лечение детей с воспалением околоносовых пазух // Там само. – 2000. – № 2. – С. 55-57.
16. Тимен Г.Э., Борзенко И.А. «Циннабсин» в лечении больных острыми и хроническими синуситами // Там само. – 1998. – № 5, Додаток. – С. 105-106.
17. Полякова Т.С., Владимирова В.В. Синупрет в лечении больных с заболеваниями носа и околоносовых пазух // Вестн. оторинолар. – 2001. – № 2. – С. 50-51.
18. Московченко Н.А., Куликова Е.А. Динамика иммуноглобулинов классов А, М, G и E сыворотки крови у подростков, больных хроническими гнойными гайморитами, в процессе лечения с использованием иммунотерапии // Там же. – 1988. – № 3. – С. 61-63.
19. Филатов В.Ф., Яценко М.И., Калашник М.В. и др. Бактерио-иммунологическая характеристика больных хроническим риносинуситом до и после лечения аутовакциной // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 1999. – № 5, Додаток № 2. – С. 114-117.
20. Троян В.И., Мельников О.Ф., Морозова Н.А. Обоснование иммунофармакотерапии тиотриазолоном в отоларингологии // Там само. – 1999. – № 5, Додаток № 2. – С. 110-112.

21. Волосевич Л.І., Зарицька І.С., Заболотна Д.Д. Алергічний грибковий синусит // Там само. – 2000. – № 5. – С. 58-60.
22. Mabry R.L., Manning S.C., Mabry C.S. Immunotherapy in the treatment of allergic fungal sinusitis // *Otolaryng. Head and Neck Surgery*. – 1997. – V. 116. – P. 31-36.
23. Миразизов К.Д., Джаббаров А.К. Особенности клиники и лечения гнойных этмоидитов при анаэробной неклостридиальной инфекции // *Вестн. оторинолар.* – 1998. – № 5. – С. 43-45.
24. Пухлик С.М., Дюмин О.В., Винниченко А.Н. Опыт применения Далацина С при лечении острых и хронических синуситов // *Журн. вушн., нос. і горл. хв.* – 1999. – № 5, Додаток № 2. – С. 100-102.
25. Гладуш Ю.И., Тышко Д.Ф., Телегина Н.Л. О дифференцированном подходе к методам дренирования верхнечелюстной пазухи при лечении лиц с острым и хроническим гайморитом // Там само. – 2000. – № 2. – С. 117-118.
26. Заболотний Д.І., Левицька С.А., Попко Й.М. та ін. Застосування ринофлуїмуцила при лікуванні хворих на гострий та хронічний гнійний риносинусит // Там само. – 1998. – № 5, Додаток. – С. 39-40.
27. Лучихин Л.А., Григорьев С.Б., Степаненко Г.И. Комбинированный препарат полидекса с фенилэфрином в лечении больных с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух // *Вестн. оторинолар.* – 1999. – № 3. – С. 48-49.
28. Гарюк Г.И., Загоруева Л.Л., Куликова Е.А. и др. Лечение больных вазомоторно-аллергическим риносинуситом с использованием лазеротерапии // *Журн. вушн., нос. і горл. хв.* – 1998. – № 5, Додаток. – С. 23-24.
29. Тарасова Г.Д., Крутикова Н.М., Пекли Ф.Ф. и др. Опыт применения эвкалимина при острых воспалительных заболеваниях ЛОР-органов у детей // *Вестн. оторинолар.* – 1998. – № 6. – С. 48-50.
30. Фотин А.В., Гельмедова Н.Н. Лечение аллергических риносинуситов у детей пчелиным ядом // Там же. – 1981. – № 4. – С. 42-44.
31. Лопатин А.С., Сидоренко И.В., Захаржевская Т.В. и др. Эффективность назонекса в лечении аллергического ринита и хронического полипозного риносинусита // Там же. – 2000. – № 4. – С. 60-63.
32. Тимен Г.Э., Кузык И.В., Лисакова И.В. Применение препарата «Изофра» при гайморите и этмоидите у детей с секреторным средним отитом // *Журн. вушн., нос. і горл. хв.* – 2001. – № 2. – С. 69-72.
33. Кіцера О. Хвороби приносових пазух та їх ускладнення // *Клін. оторинолар.* – Львів: Б. в., 1996. – С. 58-74.
34. Ковалик П.В., Протасевич Г.С. Застосування метрогілу для лікування хворих на гнійний гайморит // *Журн. вушн., нос. і горл. хв.* – 1999. – № 5, Додаток № 2. – С. 46-48.
35. Левицька С.А., Сидорчук І.Й., Попко Й.М. та ін. Фібринолітична активність ексудату верхньощелепних пазух при гострому та хронічному гнійному гаймориті // Там само. – 2000. – № 2. – С. 79-80.
36. Полякова Т.С., Лучихин Л.А., Гончарова М.В. и др. Применение лигента в лечении синуситов // *Вестн. оторинолар.* – 1997. – № 2. – С. 38-40.
37. Завалий М.А. Применение мирамистина в комплексном лечении больных с различными формами синусита // *Журн. вушн., нос. і горл. хв.* – 1997. – № 6. – С. 38-42.
38. Ковалик П.В., Протасевич Г.С., Яшан О.І. та ін. Застосування бджолиного меду, бджолиної отрути і бджолиного воску при синуситах // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – Вип. 5. – С. 210-215.
39. Ковалик П.В., Водовіз О.П., Ковалик А.П. Місцеве застосування ентросгелю в комплексному лікуванні хворих на гострий і хронічний гнійний гайморит // *Журн. вушн., нос. і горл. хв.* – 2001. – № 3. – С. 43-46.
40. Филатов В.Ф., Огнева А.Г. Эффективность применения фотохромной терапии в лечении больных хроническим гнойным гайморитом // Там само. – 2001. – № 3, Додаток. – С. 178-179.
41. Тарасов Д.И., Пискунов Г.З. Щадящий метод лечения хронического этмоидита // *Щадящие методы в оториноларингологии.* – М.: Б.и., 1976. – Вып. 22. – С. 62-65.
42. Гринев В.А. Роль грибковой флоры в этиологии воспалительных заболеваний клиновидных пазух // *Актуальні питання мікрохірургії вуха та захворювань верхніх дихальних шляхів.* – Київ: Б.в., 1997. – С. 82-83.
43. Миразизов К.Д., Мухитдинов Ш.М. Лечение лизоцимом некоторых воспалительных заболеваний ЛОР-органов // *Мед. журн. Узбекистана.* – 1983. – № 4. – С. 73-77.
44. Федотов В.В., Демьяненко В.В. Лечение больных верхнечелюстным синуситом методом длительного дренирования, нормобарической оксигенации и инфракрасными лучами // *Журн. ушн., нос. и горл. бол.* – 1983. – № 6. – С. 67-68.
45. Кузьменко Е.Я., Талалаенко И.А., Кузьменко Д.Е. Лечение рабочих угольной промышленности Донбасса, больных синуситами // Там само. – 1998. – № 5, Додаток. – С. 60-61.
46. Дайняк Л.Б., Николаевская В.П., Романова Г.А. и др. Внутрисинусный электрофорез диоксида при гайморитах // *Вопр. курортол.* – 1983. – № 4. – С. 16-19.
47. Попко И.М., Андрийчук А.И., Мельник П.А. Применение препаратов живицы для лечения лиц с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей и уха // *Журн. ушн., нос. и горл. бол.* – 1988. – № 3. – С. 30-33.
48. Шишкин С.А., Бобров В.М., Молчанова Л.И. Применение УФ-облучения аутокрови в комплексной терапии гнойно-септических состояний в оториноларингологии // *Вестн. оторинолар.* – 1989. – № 4. – С. 90.
49. Сенюков М.В., Андреев В.Г. Комплексное лечение хронических риносинуситов с использованием ускоренных электронов // *Журн. ушн., нос. и горл. бол.* – 1977. – № 5. – С. 49-53.

50. Сенюков М.В., Мардынский Ю.С., Андреев В.Г. и др. Лучевая терапия хронических рецидивирующих риносинуситов // Мед. радиол. – 1979. – Т. 24, № 2. – С. 27-34.

51. Спасов А.А., Санжаровская Н.К., Островский О.В. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения поликатана при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей // Вестн. оторинолар. – 1999. – № 5. – С. 47-50.

52. Гринева В.А. Физиотерапевтические возможности лечения больных сфеноидитом // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 1997. – № 5. – С. 69-73.

53. Чернишова І.Е. Лікування хворих на гнійні щелепні синусити з використанням ультрафіолетового лазерного випромінювання: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 1998. – 17 с.

54. Чиркова Л.П., Азаров И.В., Бурлакова А.Г. и др. Применение магнитолазеротерапии в комплексном лечении детей с синуситами // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 1998. – № 5, Додаток. – С. 126.

55. Зеленкин Е.М., Прозоровская К.Н., Петровская А.Н. и др. Клинико-иммунологические аспекты вибротерапии синусита // Вестн. оторинолар. – 2000. – № 5. – С. 66-69.

56. Задорожна Т.О., Торохтін М.Д., Казанкевич В.П. та ін. Застосування немедикаментозних лікувальних комплексів при легкій бронхіальній астмі в поєднанні з алергічним риносинуситом // Журн. вушн., нос. і горл. хв. – 1999. – № 3, Додаток. – С. 53-57.

57. Бабич В.С. К вопросу о рефлексотерапии больных аллергическим риносинуситом и аллергическим ринитом // Там само. – 2000. – № 2. – С. 48-50.

58. Андреев С.В. Новый подход в лечении аллергических риносинуситов // Там само. – 2001. – № 3, Додаток. – С. 194.

59. Загоруева Л.Л., Гарюк Г.И., Головкин Н.А. и др. Лечение больных аллергическим риносинуситом с использованием искусственной спелеотерапии // Там само. – 1999. – № 3, Додаток. – С. 49-52.

© Господарський І.Я., 2002
УДК 616.36-085.218.1-036.8

І.Я. Господарський

БЛОКАТОРИ ГІСТАМІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ГЕПАТОЛОГІЇ – ЗА І ПРОТИ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Поряд з антибіотиками, сульфаніламидами, протизапальними засобами блокатори гістамінових рецепторів 1-го типу (антигістамінові препарати) належать до найбільш використовуваних в інфектології медикаментів [1]. Основними показаннями для їх призначення є лікування алергічного компоненту інфекційного захворювання та запобігання медикаментозній алергії. Серед інфекційних недуг, при яких призначають ці засоби – ангін, гострі респіраторні вірусні інфекції, пневмонії, вірусні гепатити тощо [2]. Якщо при респіраторних інфекціях антигістамінові препарати можна розглядати як засоби симптоматичного, а у ряді випадків – й патогенетичного впливу, то при вірусних гепатитах їх призначення сумнівне у більшості випадків. У першу чергу це стосується блокаторів гістамінових рецепторів 1-го покоління. При цьому частина практикуючих інфекціоністів переконана у більш «м'якій» дії засобів 1-ї генерації і меншій кількості побічних ефектів, порівняно з «новими» антигістаміновими середниками.

Інші розглядають їх як достатньо безпечно плацебо. Чим же насправді є ці препарати і які особливості їх застосування в гепатології?

Основним механізмом впливу цих засобів є блокування рецепторів до гістаміну 1-го типу (H_1). Гістамін – це біологічно активна речовина, яка утворюється внаслідок декарбоксілювання амінокислоти гістидину та накопичується переважно в гранулах цитоплазми тканинних базофілів і базофілів крові [3]. Тканинних базофілів (інші назви – тучні, або опасисті, клітини, мастоцити, алергоцити) найбільше в дихальних шляхах і травному каналі [4]. Гістамін, а також серотонін та простагландини діють як місцевий хімічний медіатор. З клітин він вивільнюється під впливом фізичної травми (вплив крайніх температур, ультрафіолету), нейрогуморальної стимуляції, реакцій «антиген-антитіло», дії різноманітних хімічних речовин (протеолітичні ферменти, деякі медикаменти й отрути тощо) [4]. Проте основною причиною дегрануляції тканинних базофілів є взаємодія між реагінами (імуноглобу-

У слизових оболонках і шкірі гістамін бере участь в нейтралізації чужорідних речовин, у регуляції секреції залоз, мікроциркуляції. Гістамін відіграє важливу роль у процесах запалення, в алергічних і стресових реакціях тощо [6]. Ця біологічно активна речовина є також нейромедіатором у головному мозку.

Різноманітна дія гістаміну в організмі залежить від його взаємодії з цими трьома типами рецепторів. Ефекти взаємодії гістаміну з ними можуть бути як синергічними, так і антагоністичними. При цьому більшість проявів алергії (вазодилатація, набряк, свербіж, місцева гіперемія і гіперсекреція залоз) пов'язують з активацією рецепторів 1-го типу. Через H_2 -рецептори гістамін регулює здебільшого шлункову секрецію [8]. У мозку вони передають гальмівні сигнали [10]. Система рецепторів 3-го типу поки що вивчена недостатньо. Вважають, що вона опосередковує такі феномени алергозів, як вестибулярні розлади (H_3 -рецептори мозочка), психогенний свербіж, мігрень (H_3 -рецептори кори головного мозку) тощо [10].

Блокатори з'єднуються з гістаміновим рецептором без його збудження, здебільшого діючи

За впливом на ЦНС, тривалістю дії H_1 -блокатори поділяють на препарати першого («класичні», «старі», «седативні») та другого («селективні», «нові») покоління [13].

Застосування H_1 -блокаторів 1-го покоління має багато недоліків. Вони блокують не тільки H_1 -рецептори, але й холінергічні (атропіноподібна дія), серотонінергічні, дофамінергічні та адренергічні рецептори. Така додаткова дія зумовлена структурною схожістю цих амінів і є причиною побічних ефектів. До них належать відчуття втоми, сонливості, запаморочення, біль голови, шум у вухах, порушення координації рухів, диспепсичні явища, сухість у роті, нудота і тахікардія [14]. Відзначають також порушення концентрації уваги та працездатності, особливо в людей, які працюють з рухомими механізмами, водіїв. Такі прояви трапляються в 20-100 % осіб. Побічні ефекти можуть знижувати якість життя більше, ніж прояви основної хвороби. Натомість зменшення дози призводить до недостатнього клінічного ефекту [15].

Препарати протипоказані при закритокутовій глаукомі, багато з них – при рефлюксах і стенозі пілоруса, оскільки вони сповільнюють евакуацію вмісту з шлунка. Більшість засобів цієї групи посилюють апетит, що створює проблеми для осіб з надмірною масою тіла (особливо ципрогептадин) [18].

Препарати 1-го покоління (табл. 1) призначають кожні 3-6 год, за винятком клемастину і терфенадину, які приймають двічі на день. Під час лікування антигістамінними ліками 1-го покоління не можна керувати механічними засобами, зокрема автомобілем, працювати на висоті та з рухомими механізмами (верстати, конвеєри тощо).

Проте «старі» препарати мають і певні переваги. Порівняно з ліками 2-го покоління, вони швидше діють, їх можна вводити парентерально, що особливо необхідно в ургентних ситуаціях. Іноді додаткові холінергічний, серотонінергічний, дофамінергічний та адренергічний ефекти використовують свідомо: для знеболення, потенціювання дії інших ліків (наприклад, для премедикації, зниження гарячки), з протиблювотною чи снодійною метою. Препарати першої генерації значно дешевші, що досить важливо в країнах з низьким рівнем доходів населення [11].

Дифенгідрамін (димедрол) має седативний і снодійний вплив, помірно виражену антиеметичну та холінолітичну активність. Потенціює дію анальгетиків, антипіретиків, анксиолітиків, транквілізаторів, алкогольних напоїв. Характерно, що препарат частіше призначається з метою використання його побічних ефектів, ніж для блокування H_1 -рецепторів.

Ципрогептадин (перитол) має також досить виражену антисеротонінову активність, що посилює його лікувальний вплив при значному свербінні шкіри. Блокує гіперсекрецію соматотропіну при акромегалії і секрецію АКТГ при синдромі Іценка-Кушинга. Препарат стимулює апетит, тому його іноді призначають при анорексії.

Прометазин (піпольфен, дипразин), крім H_1 -блокуючої дії, блокує альфа-адренорецептори, з чим пов'язаний гіпотензивний ефект при внутрішньовенному введенні і небажаність застосування при анафілактоїдних реакціях.

Доксиламін (донорміл) має сильну седативну і М-холінолітичну дію, тому його призначають тільки для лікування безсоння та інших розладів сну. Скорочує час засинання, продовжує тривалість і поліпшує якість сну, не впливаючи на його фізіологічні фази.

Фенспірид (пневморел), крім H_1 -блокуючої дії, має спазмолітичну активність і гальмує продукцію таких факторів запалення, як лейкотрієни і простагландини, стабілізує мембрани алергоцитів. За рахунок цього має протизапальну дію і запобігає розвитку бронхоспазму.

Мебгідролін (діазолін) найменш седативний, проте дуже слабо блокує H_1 -рецептори. У деяких дослідженнях доводять, що його ефект практич-

Таблиця 1

Блокатори гістамінових рецепторів 1-го покоління

Хімічна група	Міжнародна назва	Комерційна назва (окремо чи в поєднанні з іншими компонентами)
Етилендіаміни	трипеленамін піриламін хлорпірамін	пірибензамін афуріол, пентусол супрастин, галопірамін
Етаноламіни	дифенгідрамін карбіноксамін клемастин доксиламін	димедрол, бенадрил, бенілін, банофен, діабеніл ринопронт, риновіс, карбісет клемастин, тавегіл, ривтагіл, тавіст-d донорміл
Алкіламіни	хлорфенірамін трипролідін дексхлорфенірамін дексбромфенірамін диментидин	агістон, анафіл, колдекс, алкінал, дизорамін трифед, актидил, актифед, пстафед, актаген нусідекс, поларамін, поларген феністил
Фенотіазини	прометазин алімемазин оксомемазин	піпольфен, дипразин, диферган, фенерган, протіазон тералін оксазин, доксерган, топлексин
Піперазини	гідроксизин меклізин циклізін	атаракс, отарекс, анксаніл антіверт, бонін
Піперидини	азатидин ципрогептадин квіфенадин мебгідролін	оптимін, триналін перитол, орактин, періактин фенкарол діазолін, інцидал, цидалін
Інші	доксепін	гілекс

но не відрізнявся від ефекту плацебо. Якщо більшість блокаторів 1-го покоління загалом не мають подразнюючого впливу на слизові, а засоби 2-ї генерації – навпаки, мають мукопротекторний ефект, то мебгідролін подразнює шлунок і кишки, що серйозно обмежує можливості його застосування в гастроентерології та педіатрії.

На початку 80-х років з'явилася нова генерація ліків, які блокують H_1 -гістамінові рецептори (табл. 2) [19]. Для них характерні селективне блокування H_1 -рецепторів, незначний побічний вплив на центральну нервову систему або ж його відсутність, а також триваліша дія і відсутність тахі-

філаксії [11]. Наприклад, повний ефект астемізолу з'являється на 3-5-й день лікування. Ліки цього покоління слабо проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Вони не мають холінергічної, протисеротонінової та заспокійливої дії, переважно не викликають відчуття сонливості чи збудження, на відміну від більшості класичних H_1 -блокаторів. Якщо всі блокатори 1-го покоління є конкурентними антагоністами гістаміну, то терфенадин, а в дуже великих дозах і астемізол, діють як неконкурентні антагоністи. За рахунок цього вони не викликають синдрому відміни після тривалого застосування [20].

Таблиця 2

Блокатори H_1 -рецепторів 2-го покоління

Група	Міжнародна назва	Комерційна назва (зокрема як один з активних компонентів)
Піперидини	астемізол терфенадин фексофенадин	гісманал, стеміз, астемізан телдан, трексил, терналін, селдан алегра, телфаст
Азатидини	лоратидин	klaritin, кларіназе, лорастин, кларитин-d
Гідроксизини	цетиризин	цетрин, зиртек, реактин
Алкіламіни	акривастин ебастин	семпрекс, семпрекс-d кестин

Протиалергічний ефект деяких препаратів 2-го покоління не обмежується впливом на H_2 -рецептори, але й включає позарецепторну дію. Вони гальмують вивільнення медіаторів ранньої та пізньої фази atopічної реакції (лейкотрієнів, простагландинів) у слизовій оболонці і гладком'язовій тканині, стабілізують мембрани алергоцитів, гальмують міграцію еозинофілів і агрегацію тромбоцитів [21]. Деякі з них зменшують міжклітинну адгезію на епітеліальних клітинах [22, 23].

Тривала дія дає змогу застосовувати блокатори 2-го покоління рідше (1 раз на добу за винятком акривастину). Такі властивості спричинили майже повну зміну препаратів вибору при лікуванні хронічних алергічних хвороб [11].

Блокатори 2-го покоління відрізняються також і фармакокінетичними параметрами, які можуть мати значення при виборі препарату. Всі вони добре всмоктуються з травного каналу, проте повільніше, ніж ліки першого покоління (найповільніше – астемізол, найшвидше – цетиризин). Всі блокатори 2-го покоління, за винятком цетиризину, метаболізуються в печінці. Це особливо важливо у випадку астемізолу, клінічний ефект якого залежить від його метаболіту (дексметил-астемізолу, що утворюється в печінці). А тому астемізол і

терфенадин не показані при порушенні функціонального стану печінки [11]. Лікування астемізолом у дітей треба проводити під ретельним лікарським контролем з огляду на можливість появи серцевої аритмії. До побічних ефектів астемізолу належить і збільшення маси тіла (при тривалому вживанні).

Під час приймання блокаторів 2-го покоління можна керувати механічними засобами. Проте слід пам'ятати про індивідуальну відмінність у реакції нервової системи на ці засоби. З огляду на це треба утриматися від керування автомобілями в перший день приймання нового H_1 -блокатора. Якщо блокатор 2-го покоління викликає сонливість протягом перших 2-3 днів прийому, то його треба замінити на інший. Найменше небажаних проявів серед цих засобів з боку центральної нервової системи зафіксовано при використанні астемізолу. Цетиризин вважають лише відносно не седативним, бо він має заспокійливу та антихолінергічну дію, хоч і набагато слабшу, ніж у засобів 1-го покоління [16].

При тривалому застосуванні блокаторів гістамінових рецепторів гальмуються шкірні реакції на алергени та гістамін. Таке пригнічення триває набагато довше у випадку призначення ліків 2-

го покоління. Тому шкірні проби на визначення алергену треба проводити лише через 7 днів після їх відміни, а у випадку прийому астемізолу перерва має тривати 4-6 тиж. [24].

Антибіотики-макроліди (наприклад еритроміцин), протигрибкові препарати (похідні імідазолу – кетоназол, інтраконазол), а також циметидин і ранітидин сповільнюють метаболізм H_1 -блокаторів (зокрема, астемізолу, терфенадину, ебастину), що підвищує ризик появи побічних ефектів, передусім з боку печінки і серця [11]. Фексофенадин і лоратадин з точки зору взаємодії з цими ліками найбільш безпечні і не викликають загрозливих для життя ситуацій. Астемізол може знижувати ефект антикоагулянтів.

Медикаментозна блокада H_2 -рецепторів при лікуванні виразкової хвороби викликає підвищення концентрації гістаміну, що може призвести до загострення супутніх алергічних хвороб. Такий ефект слід передбачити та доповнювати лікування H_1 -блокаторами [8].

Астемізол повільно всмоктується і має найдовшу тривалість дії – приблизно 10 днів. Пролонгована дія зумовлена дуже сильним зв'язуванням з H_1 -рецепторами. Протипоказання до призначення – період вагітності та годування грудьми, вік до 2 років. Астемізол не бажано вживати при глаукомі, виразковій хворобі та інших тяжких хворобах шлунка (внаслідок подразнюючої дії). Дозування – всередину 1 раз на добу (дорослим – 10 мг, дітям 6-12 років – 5 мг, молодшим 6 років – 0,2 мг/кг). Ефективність препарату в перші дні невисока і досягає піку на 9-12-ту добу, а тому пропонують іншу схему призначення астемізолу: по 20-30 мг щоденно протягом п'яти днів, а потім по 10 мг на добу. Астемізол ліпше приймати зранку.

Цетиризин швидко всмоктується з травного каналу – приблизно за 1 год. Він добре зв'язується з білками крові, погано – з тканинами головного мозку, має низьку ліпофільність, блокує міграцію еозинофілів. Цетиризин сильніше, ніж лоратадин і терфенадин, пригнічує гістамін-індуковані алергічні реакції в шкірі. Вивчається можливість його місцевого застосування при шкірних хворобах. При призначенні профілактичного курсу (по 15 мг двічі на день протягом 7 днів) цетиризин у хворих на астму запобігав розвитку бронхоспазму, викликаного специфічними алергенами. Цетиризин виділяється нирками, а тому показаний передусім при супутніх хворобах печінки (у тому числі – при гострих і хронічних вірусних гепатитах). При нирковій недостатності його виведення

може бути сповільнене. У таких випадках слід зменшити дозу вдвічі або призначити інший препарат (наприклад, лоратадин).

Лоратадин дуже швидко всмоктується. Час напіввиведення – 11 год. Має протиексудативну дію, зменшує проникність капілярів, запобігає набряку тканин, знімає спазм гладкої мускулатури. Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, не потенціює дію алкоголю. Препарат виділяється з грудним молоком, тому у зв'язку з ризиком для дитини треба зробити вибір між припиненням приймання препарату та припиненням годування грудьми. Дозування – *per os* 1 раз на добу дорослим і дітям понад 12 років – 10 мг, дітям 2-6 років – 5 мг. Препарат ліпше приймати зранку [11].

Ебастин має швидкий початок і суттєву тривалість дії, а також високу селективність до H_1 -рецепторів, помірну активність проти інших потенційних факторів алергії (наприклад, лейкотрієнів C_4), він не впливає на серцево-судинну систему. Швидко всмоктується і діє тривалий час (після п'ятиденного лікування ефект утримується 72 год). Виділяється з сечею, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Протипоказання – підвищена чутливість до ебастину, тяжка печінкова недостатність, вагітність і період годування грудьми. Безпечності застосування препарату в дітей, молодших за 12 років, не з'ясовано. У деяких дослідженнях ебастин визнано безпечнішим за терфенадин. Дозування – 10 мг 1 раз на добу, при вираженій симптоматиці дозу збільшують до 20 мг. Препарат бажано приймати після їди.

Буквально в останні роки з'явилася нова генерація блокаторів гістамінових рецепторів – засоби 3-го покоління. Препарати перших двох поколінь є про-ліками, які для перетворення в активні антирецепторні сполуки повинні трансформуватися у печінці. Засоби 3-го покоління є активними метаболітами «старих» блокаторів: фексофенадин (алегра, телфаст) – терфенадину, дезлоратадин (еріум) – лоратадину, левоцетиризин – цетиризину. За рахунок того, що ці медикаменти не біотрансформуються в печінці, забезпечується швидший, сильніший і безпечніший лікувальний вплив.

Фексофенадин, враховуючи практично повну відсутність побічних ефектів і особливості фармакокінетики, вважається першим препаратом 3-го покоління [11]. Виявлено, що фексофенадин у дозі по 60 мг двічі на день або 120 мг 1 раз на день мав швидший початок дії, ніж лоратадин чи цетиризин [25]. Дозування – всередину дорослим

і дітям від 12 років – 60 мг двічі на день або 120 мг 1 раз на день.

Блокатори гістамінових рецепторів часто застосовують у гепатологічній практиці, а деякі автори [26] навіть рекомендують їх як засіб базисної терапії, наприклад, при гострих вірусних гепатитах. На їх думку, основними перевагами їх застосування є зменшення:

- набряку печінки при гострому запальному процесі;
- ймовірності розвитку харчової чи медикаментозної алергії, які часто розвиваються на тлі гепатиту;
- тривалості свербіння шкіри при холестазі.

Реально набряк печінки при гострих гепатитах зумовлений не «автоалергією», як вважали колись, а звільненням прозапальних цитокінів внаслідок активації імунної системи [21, 23]. Роль гістаміну і гістамінових рецепторів у цьому процесі не підтверджена, тобто їх блокування з цієї точки зору недоцільне [23].

Щодо розвитку харчових і медикаментозних алергічних реакцій на тлі гепатиту, то вони найчастіше реалізуються за псевдоалергічним типом [8]. Блокування гістамінових рецепторів у таких випадках має досить слабкий клінічний ефект. При розвитку медикаментозної алергії на тлі прийому H_1 -блокаторів можуть маскуватися чи спотворюватися її початкові клінічні прояви. Це може призводити до несвоєчасної діагностики, розвитку анафілактоїдних реакцій, серйозних уражень печінки, нирок, судин, здебільшого за рахунок імуннокомплексного механізму. Більше того, в останні роки з'явилися роботи, які свідчать про розвиток алергічних реакцій на H_1 -блокатори 1-го покоління, особливо в педіатричній та гепатологічній практиці [27]. А тому найкращим способом профілактики харчових і медикаментозних алергічних реакцій на тлі гепатиту, очевидно, залишається рекомендація уникати найбільш потенційно алергоздатних продуктів і медикаментів.

Досвід переконливо свідчить про те, що H_1 -блокатори мало ефективні й у випадку шкірного свербіння при холестазі. Нами проаналізовані історії хвороб 30 пацієнтів гепатиту А з вираженим холестазом, які перебували на стаціонарному лікуванні протягом 1995-1998 рр. 15 з них отримували діазолін по 1 таблетці тричі на добу, інші 15 – ентеросорбент ентеросгель по 15 г теж тричі на добу протягом 10 днів. Характерно, що у 6 пацієнтів 1-ї групи (40 %) вже з перших днів зменшилася інтенсивність свербіння, проте через 10 днів цей симптом залишався ще в 11 хворих (73 %), причому в 7 з них (47 %) його інтенсивність не зменшилася.

Застосування ентеросгелю протягом 10 днів дозволило усунути цей симптом у 10 хворих (67 %) і зменшити його прояви у 4 (27 %). Таким чином, ентеросорбент, впливаючи на причину свербіння, усуває його значно ефективніше і, головне, безпечніше.

Іншим небажаним компонентом впливу H_1 -блокаторів є їх імуносупресивна дія, особливо при тривалому застосуванні [25]. У першу чергу в такому випадку страждає клітинна ланка імунітету, яка, як відомо, є головною при вірусних інфекціях, у тому числі – при вірусних гепатитах. Блокування імунної відповіді в таких випадках може зумовлювати посилення реплікації вірусу [11], наростання цитолітичного синдрому, а при гепатитах В і С – навіть наростання ймовірності хронізації процесу.

Таким чином, профілактичне застосування H_1 -блокаторів у гепатологічній практиці, зокрема як засобів базисної терапії, є невиправданим. У випадку розвитку алергічних реакцій та ускладнень доцільним є призначення препаратів 2-го або 3-го покоління. При цьому треба уникати засобів, які метаболізуються в печінці (астемізол, ерфенадин) і надавати перевагу тим H_1 -блокаторам, що виводяться через нирки (цетиризин, лоратидин тощо).

Загалом, враховуючи потенційний ризик застосування будь-яких ксенобіотиків при захворюваннях печінки (токсичний вплив, алергічні та псевдоалергічні реакції, кумуляція, імуносупресивна дія), ідеальна базисна терапія повинна включати лише відповідні до стану хворого лікарняний режим і дієту. Серед медикаментозних засобів повинні переважати засоби етіотропного й патогенетичного впливу [26]. Симптоматична терапія може бути допоміжною, мінімальною за тривалістю і призначатися не профілактично, а лише для усунення вже існуючих розладів.

Література

1. Hudgel H.W. Viral and bacterial infections in adults with chronic asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – V. 120. – P. 393.
2. Иммунокоррекция в пульмонологии / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
3. Гушин И.С. Немедленная аллергия клетки. – М.: Медицина, 1976. – 175 с.
4. Дю Баск Л., Бабахин А., Числевич Г. и др. Аллергия на латекс у сотрудников госпиталей: определение in vitro чувствительности к латексу // *Новости науки и техники.* – 1997. – Вып. 1. – С. 27.

5. Егорова М.В. Кинетика некоторых видов лимфоцитов в периферической крови больных бронхиальной астмой // Иммунология. – 1983. – № 6. – С. 40-44.
6. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Йегера. – М.: Медицина, 1986. – Т. 2. – 458 с.
7. Gell P.G.H., Coombs R.R.A. Clinical aspects of Immunology. – Oxford, Blackwell, 1968. – 256 p.
8. Клинические реакции на пищу / Под ред. М.Х. Лессофа. – М.: Медицина, 1986. – 180 с.
9. Ковальский М.Л. Аспирин-индуцированная астма/синдром риносинусита – патофизиология и лечение // Совр. пробл. аллергол., клин. иммунол. и иммунофармакол.: Сб. тр. 1-й Нац. конф. РААКИ 28-31 января 1997 г. – М., 1997. – С. 27.
10. Козлов В.К. Анафилаксия и вегетативная нервная система. – М.: Медицина, 1973. – 163 с.
11. Либерман Ф., Кроуфорд Л. Лечение больных аллергией: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1986. – 392 с.
12. Медуницын Н.В. Повышенная чувствительность замедленного типа. – М.: Медицина, 1983. – 160 с.
13. Fineman S.M. Urticaria and angioedema // Manual of allergy an Immunology. Diagnosis and therapy / Ed. G.J. Lawlor, Th.J. Fischer. – Boston: Little, Brown and Company, 1994. – P. 205-214.
14. Fisher A.A. Allergic contact reactions in health personnel // J. Allergy & Clin. Immunol. – 1992. – V. 90. – P. 729-737.
15. Gleich G.J. The late phase of the immunoglobulin E-mediated reactions: a link between anaphylaxis and common allergic disease // Ibid. – 1982. – V. 70. – P. 160-169.
16. Hanifin J., Chan S.C. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis // Dermatol. Therapy. – 1996. – V. 1. – P. 9-18.
17. Hamid Q., Boguniewicz M., Leung D.Y.M. Differential in situ cytokine expression in acute versus chronic atopic dermatitis // J. Clin. Invest. – 1994. – V. 94. – P. 870-876.
18. Heese A., Peters K.P., Koch H.U., Homstein O.P. Allergien gegen Latexhandschuhe // Allergologie. – 1995. – V. 18, N 9. – P. 358-365.
19. Ind P.W., Brown M., Lhoste F.J.M. et al. Determination of histamine and its metabolites. Concentration effects relationship of infused histamine in normal volunteers // Agents & Actions. – 1982. – V. 12, N 1-2. – P. 12-16.
20. Kazimierzczak W., Diamant B. Mechanisms of histamine release in anaphylactic and anaphylactoid reactions // Progr. in Allergy. – 1998. – V. 24. – P. 295-337.
21. Grewe W., Walther S., Gyufko K. et al. Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients // J. Invest. Dermatol. – 1995. – V. 105. – P. 407-410.
22. Kita H., Abu Ghazaleh R.I., Sur S., Gleich O. Eosinophil major basic protein induces degranulation and IL-8 production by human eosinophils // J. Immunol. – 1995. – V. 154. – P. 4749-475.
23. Leung D. The immunologic basis of atopic dermatitis // Clin. Rev. Allergy. – 1993. – V. 11. – P. 447-469.
24. Hamilton R.G. The fluorescent allergosorbent test (FAST): Performance in comparasion to the RAST // Clin. Ligand Assay Soc. – 1987. – V. 10, N 2. – P. 93.
25. Лолор Г. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
26. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч., Шкурба А.В. Деякі суперечливі питання тактики лікування хворих на хронічні вірусні гепатити // Сучасні інфекції. – 2000. – № 4. – С. 105-110.
27. Лопатин А.С. Лекарственный анафилактический шок. – М.: Медицина, 1983. – 160 с.

© Фролов А.Ф., Аронова М.М., 2002
УДК 616.921.5-036.22

А.Ф. Фролов, М.М. Аронова

ХАРАКТЕРИСТИКА ЕПІДЕМІЧНОГО НА ГРИП СЕЗОНУ В УКРАЇНІ НАПРИКІНЦІ 2000 ТА ПОЧАТКУ 2001 рр.

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України,
Міністерство охорони здоров'я України

Після епідемічного сезону грипу 1999-2000 рр., що закінчився у північній півкулі планети на початку другого кварталу 2000 р., центр активності епідемічного процесу цієї інфекції пересунувся в країни південної півкулі. Саме там влітку та на початку осені 2000 р. почали реєструватись спо-

радічні випадки і поодинокі спалахи грипу, пов'язані з одночасною циркуляцією серотипів як вірусу А, так і вірусу В. Це дало підстави ВООЗ, по-перше, обґрунтувати епідеміологічний прогноз епідемії грипу в північній півкулі планети, пов'язаної зі збудниками серотипів А(Н1N1) та А(Н3N2)

і, можливо, В; по-друге, рекомендувати до складу інактивованих протигрипозних вакцин на епідемічний сезон 2000/2001 рр. штами А/Москва/10/99(Н3N2); А/Нова Каледонія/20/99(Н1N1); В/Бейджинг/184/93 або В/Яманаші/166/98.

У четвертому кварталі 2000 р. на території США, а також в інших країнах півкулі спостерігалась циркуляція вірусу грипу типу А(Н1N1), виділеного під час його локальних спалахів та обстеження спорадичних випадків. Одночасно з жовтня 2000 р. до ВООЗ почали надходити повідомлення про виділення збудників грипу з таких країн, як Великобританія, Греція, Німеччина, Фінляндія, Франція, Словенія, Ізраїль, Італія, Іран та ін. Серед них переважали регіональні варіанти А(Н1N1) – А/New Caledonia/20/99(Н1N1) та подібні до нього, а також А/Moscow/10/99(Н3N2) і А/Ranama/2007/99, що в окремих країнах (Фінляндія, Франція, Ізраїль) циркулювали одночасно з вірусами типу В. Ізоляти останнього були антигенно споріднені з В/Sichuan/379/99; В/Бейджинг/184/93 і В/Яманаші/166/98.

За сезонним підйомом захворюваності на гострі респіраторні інфекції (ГРВІ) та поодиноких випадків грипозної інфекції, що спостерігалися протягом четвертого кварталу 2000 р., в Україні почалась активація епідемічного процесу грипу. Тривалі канікули в навчальних закладах, новорічні свята, під час яких статистично низьким було звернення населення за медичною допомогою, обумовили загальну тенденцію до зниження захворюваності наприкінці грудня 2000 – початку січня 2001 рр. Початок епідемії набув визначеності у різних областях протягом третього-шостого тижнів 2001 р. На третьому тижні (15.01-21.01.2001 р.) це було зафіксовано у м. Жовті Води Дніпропетровської області, а також окремих населених пунктах АР Крим. Період 22.01-28.01.2001 р., коли в епідемію грипу включились Донецька, Київська, Кіровоградська, Львівська, Рівненська, Сумська, Черкаська, Чернігівська області, а також міста Дніпропетровськ і Сімферополь, вважається першим тижнем епідемії на національному рівні. П'ята семиденка поточного року (29.01-04.02.2001 р.) охарактеризувалась поширенням епідемічного процесу грипу на рівні епідемії у Волинській, Житомирській, Запорізькій, Івано-Франківській, Миколаївській, Одеській, Полтавській, Тернопільській, Чернівецькій, Вінницькій областях, містах Києві та Севастополі. Закарпатська, Хмельницька та Харківська області зафіксували початок епідемічного підйому грипу з 5.02 по 11.02.2001 р.

У Луганській області в цілому не було відзначено епідемічного рівня захворюваності на грип, але в 17 регіонах (дев'яти містах різного адміністративного рівня та восьми районах) він перевищив місцеві епідемічні пороги з кінця п'ятого тижня (29.01-04.02.2001) року.

Сезонний рівень захворюваності на грип та ГРВІ спостерігався по всій території Херсонської області. Перевищення епідемічного порогу реєструвалось лише у Каховському районі.

Тривалість епідемічного періоду грипу у 2001 р. коливалась від 2 до 7 тижнів на різних територіях України, з початком значного підйому захворюваності від 3-го (15.01-21.01.2001) до 10-го тижня поточного року (05.03.-11.03.2001). Найдовшим він виявився у Львівській (7 тижнів), Полтавській (6) та Чернігівській (6) областях, найкоротшим (2 тижні) – у Харківській.

Пік епідемічної активності припав на 1-3-тю семиденку епідемії, коли в окремих регіонах на нього прийшовся максимум хворих від їх загальної кількості. Найбільш виразно це спостерігалось у Закарпатській області (58,7 %), найменш – у Чернівецькій (21,5 %).

За період оперативного стеження за перебігом епідемії грипу на початку 2001 р. в Україні на грип та ГРВІ переохворіло 1 931 795 осіб, серед яких 51 % – діти від 0 до 14 років. Офіційно повідомлено про 6 летальних випадків від ускладнень грипу (дітей – 4, дорослих – 2). Летальні випадки зафіксовано у Львівській (3), Дніпропетровській (1), Кіровоградській (1) та Вінницькій (1) областях.

Інтенсивні показники захворюваності на грип та ГРВІ були найвищими у Львівській, Чернівецькій, Чернігівській, Черкаській, Запорізькій, Дніпропетровській, Кіровоградській, Донецькій, Івано-Франківській областях і коливались від 403,2 до 823,3 на 10 тис. населення за весь період епідемії. У той же час ряд областей (Вінницька, Закарпатська, Полтавська, Херсонська, Хмельницька, Харківська, Житомирська, Сумська) відзначились помірною активністю епідемічного процесу при грипі та ГРВІ, хоча поширення інфекції відмічалось у більшості адміністративних пунктів цих регіонів.

Загалом слід підкреслити, що епідемія грипу 2001 р. в Україні, порівняно з епідемією 1999-2000 рр., була менш інтенсивною, розпочалась на 3-4 тижні пізніше, зі значно меншою кількістю осіб, які офіційно звернулись з приводу захворювання на грип та ГРВІ (1 931 795 проти 2 801 485 осіб у 1999-

2000 рр.), а також зниженням кількості померлих за період оперативного стеження за епідемічною ситуацією (6 у поточній епідемії та 14 у минулій).

Усього в першому кварталі 2001 р. за медичною допомогою з приводу захворювання на грип звернулося 1 748 805 осіб, на ГРВІ – 6 969 380 осіб (майже 1/5 частина населення – 17,4 %), з яких 52 % – діти.

Розрахунки, що проведені в окремих областях України, підтвердили вище вказане. Відповідно до звітів з областей щодо епідемічного сезону 2000/2001 рр., у Харківській області хворіло на грип за час епідемії 1,7 % населення проти 3,36 % у 2000 р.; у Житомирській області число перехворілих у відповідні терміни становило 9 009 і 29 418; у Хмельницькій області кількість захворілих у поточному році виявилась на 42,8 % меншою, ніж у минулому, в тому числі серед дітей на 28,8 %. Поглиблений аналіз епідемії 2001 р. приводить до висновку, що незважаючи на залучення до епідемічного процесу з грипу та ГРВІ більшості регіонів України, епідемія в межах одного регіону мала «мозаїчний» характер з неоднаковою мірою активності.

Організація протиепідемічної роботи протягом минулої епідемії, згідно з комплексними планами, розробленими на різних рівнях управління, оперативне стеження за динамікою епідемічного процесу, яке є підставою щодо визначення інтенсивності поширеності захворюваності на грип та ГРВІ, підтвердили дієздатність таких заходів, як закриття шкіл та інших навчальних закладів, особливо у «пік» епідемії, введення обмежувальних заходів у лікувально-профілактичних закладах, на об'єктах торгівлі тощо, залучення додаткових медичних працівників, студентів медвузів, транспортних засобів і лікарняних ліжок, активізація діагностичної роботи вірусологічних лабораторій. Регіональні підходи до визначення термінів припинення навчального процесу дозволили суттєво зменшити питому вагу дітей серед захворілих. Так, одночасне припинення занять у м. Вінниці терміном на 13 днів зменшило питому вагу захворілих дітей з 57,9 до 35,1 %; введення обмежувальних протиепідемічних заходів дозволило скоротити тривалість епідемії до 4 тижнів, зменшити її інтенсивність. Своєчасне введення карантину у 17,03 % шкіл Хмельницької області знизило захворюваність на грип та ГРВІ серед школярів на 32,5 %, у Житомирській області показники захворюваності знизились з 52,3 до 29,4 %.

Вірусологічні дослідження під час активації епідемічного процесу при грипі проводились практично в усіх обласних і міських СЕС України. Поточного сезону результативно спрацювали вірусологічні лабораторії Дніпропетровської облСЕС (виділено 38 ізолятів вірусів грипу), Київської міськСЕС (17), Запорізької облСЕС (5), Одеської облСЕС (4), Маріупольської міськСЕС Донецької області та інші. Загалом було одержано 64 ізоляти, з них ідентифіковано 24 штами як А(Н1N1), 6 – А(Н3N2), 1 – В/Бейджинг/184/93 (дані лабораторії грипу ІЕІХ АМН України, завідувача – к.м.н. Міроненко А.П.).

Орієнтовні економічні збитки епідемії, за інформацією обласних СЕС МОЗ України, становили біля 200 млн грн, без урахування особистих витрат хворих.

Перебіг епідемії грипу оперативно і ретельно простежувався із ситуації, яка складалася в 10 контрольних містах (Вінниця, Дніпропетровськ, Донецьк, Запоріжжя, Київ, Львів, Одеса, Сімферополь, Харків, Чернігів) Українського центру грипу та ГРВІ МОЗ України. Контрольні міста (опорні бази), які розташовані у різних регіонах країни, є індикатором епідемічної ситуації з грипу та ГРВІ в цілому по Україні. Так, на 4-му тижні (22-28.01.01) перевищено епідемічні пороги у містах Сімферополі – 18 %, Львові – 8 %, Дніпропетровську – 6,7 %, у цілому порівняно з попереднім тижнем захворюваність зростає на 57 %.

На 5-му тижні (29.01-04.02.01) перевищено епідемічні пороги у 9 з 10 (крім Харкова) контрольних міст: Львові – на 127 %, Чернігові – 126 %, Сімферополі – 124 %, Вінниці – 83 %, Дніпропетровську – 73 %, Запоріжжі – 67 %, Одесі – 39 %, Києві – 33 %, Донецьку – 29 %, які в більшості включились в епідемічний підйом захворюваності на грип і ГРВІ одночасно з регіонами областей. Пізніше за інші міста (на 6-му тижні 2001 р. – 05.02-11.02.01) епідемія охопила м. Харків з перевищенням епідемічного порогу на 24 %.

Тривалість епідемії в контрольних містах, у середньому, склала 2,8 тижня (від одного тижня у Харкові до шести у Львові). Найвищих показників, тобто свого «піку», захворюваність на грип та ГРВІ досягла, у середньому, за 1,5 тижня після початку епідемії. Найбільш активно цей процес проходив у містах Києві, Одесі, Харкові, Чернігові, Запоріжжі, де «пік» активності епідемічного процесу припав вже на його першу семиденку. У цілому на цей період припадає 43,76 % загальної кількості хворих осіб (362 667) у всіх контрольних містах Центру, що свідчить про досить стрімке поширення грипу, особ-

ливо у Харкові, Запоріжжі, Донецьку, де відповідні показники становили 100,0; 60,4; 56,76 %.

Статистичний аналіз показав, що в контрольних містах Центру 52,82 % осіб з клінічно маніфестними формами грипу прийшлося на вікову групу 0-14 років, 47,18 % – старші 14 років. Найвищими показники були у Донецьку (59,82 %) та Сімферополі (59,52 %), найменші – у Львові (43,93 %) і Вінниці (45,95 %).

У віковій групі 0-14 років переважна кількість захворілих прийшла на 7-14 років – 69,3 %, найменша (7,72 %) – на 0-2 роки, що відповідає епідемічним закономірностям грипу, зокрема впливу соціального фактору (активність дітей віком 7-14 років вища, ніж у 0-2 і навіть у 3-6 років), а також біологічного – у групі малюків 0-2 років інфікування вірусом грипу лише у 8-10 % завершується розвитком клінічної картини цієї інфекції.

В епідемію 2001 р., за даними відділення ускладнених форм грипу, ГРЗ і нейроінфекцій ІЕІХ АМН України (завідуюча – д.м.н. Руденко А.О.), у дорослих грип перебігав типово. Захворювання розпочиналось гостро. Після ознобу підвищувалась температура тіла до високих цифр, з'являлись ломота у м'язах і суглобах, біль голови, переважно в лобно-скроневих ділянках, біль в очах, особливо при їх рухах. Потім приєднувався сухий кашель, закладало ніс. При об'єктивному обстеженні спостерігались гіперемія та набряк слизової оболонки ротоглотки, гіперемія обличчя, гіперемія кон'юнктив, ін'єкція судин склер, сухі хрипи на тлі жорсткого дихання при аускультатії легень. У картині периферичної крові переважала лейкопенія з відносним лімфоцитозом. У 70 % хворих температура тіла була в межах 38,5-39,0 °C, у 30 % – вище 39,0 °C (до 40,5 °C).

Перебіг хвороби у більшості хворих був середньої тяжкості. Температурна реакція тривала в середньому 2 дні, загальна інтоксикація – 2,5 дні, катаральні явища з боку верхніх дихальних шляхів – 4 дні.

У 10 % госпіталізованих спостерігались ускладнення у вигляді менінгоорадикулярного синдрому, у 15 % – гострого дифузного бронхіту. У 5 % спостерігався геморагічний синдром у вигляді кровотеч з носу, крововиливів на м'якому піднебінні. Летальних вислідів від грипу та його ускладнень у відділенні в епідемію 2001 р. не зареєстровано.

Порівняно з епідемією грипу 1999-2000 рр., кількість госпіталізованих протягом епідемічного періоду 22.01-05.03.2001 р. була меншою. Цей показник може свідчити про легший перебіг грипу у поточному році. Суттєвої різниці в окремих віко-

вих групах не було – 75,29 % прийшлося на дітей до 14 років протягом епідемії 1999-2000 рр. та 77,94 % – протягом 2001 р.

На виконання плану дій Міністерства охорони здоров'я під час епідемічних ускладнень на грип і ГРВІ в період сезону 2000-2001 рр., відкореговано план роботи Українського центру грипу та ГРВІ на передепідемічний й епідемічний періоди, який доведено до керівників опорних баз Центру. 30.11-1.12.2000 р. Центром, на базі Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського, спільно з МОЗ України, було проведено нараду-семинар з актуальних питань ГРВІ та грипу для керівників і завідуючих вірусологічними лабораторіями опорних баз Центру в епідемічному сезоні 2000-2001 рр., серед інших розглядалось питання вдосконалення методів виділення вірусів грипу та їх типування.

Аналіз перебігу епідемії грипу в Україні у сезоні 2000-2001 рр., діяльність протиепідемічної та інфекційної ланок системи охорони здоров'я дозволяє підбити деякі підсумки:

1. Епідемія грипу в Україні розпочалась з другої половини січня, загалом припала на I квартал 2001 р. Низьке звернення населення за медичною допомогою, у зв'язку з тривалими канікулами та святами, обумовило «латентний період» початку епідемії. Впровадження оперативного моніторингу на території всієї країни з 4-го тижня року дозволило констатувати вже наявне епідемічне зростання захворюваності не лише в окремо взятому регіоні, але й на території країни. На основі аналізу звітів з областей, початком епідемії в Україні 2001 р. можна вважати 15.01.2001 р. Епідемія охопила практично всю територію України, але була низької інтенсивності та коротша, ніж у 1998-1999 та 1999-2000 рр. У Луганській і Херсонській областях показники захворюваності не перевищили епідемічних порогів. Загальна тривалість епідемії становила від 2 до 7 тижнів, пік епідемічної активності, на який прийшлося 21,5-58,7 % загальної кількості хворих, відмічено на I-III семиденках епідемії (залежно від регіону).

2. За період оперативного стеження за динамікою розвитку епідемії в Україні перехворіло 1 931 795 осіб, серед яких 51,01 % становили діти до 14 років, зареєстровано 6 летальних випадків. Найбільша частка дітей (69,3 %) припадає на вік 7-14 років, найменша (7,72 %) – на 0-2 роки. За даними опорних баз Центру, кількість госпіталізованих протягом епідемічного періоду 22.01-05.03.2001 р. була меншою, ніж у минулій епідемії.

3. Клінічний перебіг грипу, відносна кількість госпіталізованих, загальне число зареєстрованих перехворілих, а також кількість летальних випадків від ускладнень грипу (6) свідчать про легший перебіг грипозної інфекції у сезоні 2000-2001 рр., ніж у попередні роки. Це може пояснюватись щорічними (останній час) епідемічними спалахами грипу та відносним забезпеченням захисту людей від патогенної дії вірусів грипу, збільшенням кількості вакцинованих серед населення України, можливим зниженням вірулентності вірусу грипу A(H1N1) та наближенням його основних властивостей до персистуючих форм.

4. Активізовано вірусологічні дослідження практично в усіх обласних і міських СЕС України. Найбільш ефективними вони були при використанні для виділення вірусів грипу курячих ембріонів, що дало змогу одержати 64 ізоляти цього збудника: з них 24 штами A(H1N1), 6 – A(H3N2), 1 – В/Бейджинг/184/93; методом використання культури тканин MDCK одержано 4 ізоляти збудника типу A(H1N1).

5. Поряд з одночасною циркуляцією різних типів вірусів характерною особливістю епідемічного процесу на сучасному етапі є нерівномірна інтенсивність епідемії не тільки в різних регіонах, а навіть окремих населених пунктах.

6. Незважаючи на відносно легкий перебіг епідемії грипу 2001 р., за розрахунками обласних СЕС МОЗ України, економічні збитки епідемії орієнтовно становлять біля 200 млн грн, без урахування особистих збитків хворих.

7. Після щорічної вакцинації населення проти грипу у 80-90-х роках, на початку 90-х різко зменшилась кількість вакцинованих осіб (3 912 918 людей в 1990 р. проти 22 524 у 1995 р.). Проте з 1999 р. визначилась тенденція до щорічного збільшення вакцинованих. За інформацією регіонів щодо вак-

цинації населення в передепідемічному сезоні 2000/2001 рр., офіційно вакциновано понад 400 тис. осіб проти 2 300 у 1998 р.

8. Широкомасштабна система контролю за перебігом епідемії грипу та ГРВІ в Україні визначена як доцільна, є елементом удосконалення системи епідеміологічного нагляду за грипом і ГРВІ, особливо в разі своєчасного прийняття епідеміологічно обґрунтованих і дієвих заходів з визначенням рівня їх впровадження (глобального – у разі пандемій, національного – епідемії із залученням значної кількості регіонів або регіонального – із залученням окремих територій, епідемічний процес з грипу та ГРВІ в яких спостерігається на рівні спалахів).

З метою зменшення економічних збитків, своєчасного впровадження заходів щодо недопущення епідемічних ускладнень необхідно реалізувати наступні заходи:

- максимальна вакцинопрофілактика груп ризику;
- широке застосування засобів екстреної неспецифічної профілактики (амізон, мефенамінова кислота, екстракти елеутерококу, ехінацеї тощо);
- етіологічна діагностика спалахів грипу в окремих регіонах і своєчасне впровадження на цій основі організаційних і протиепідемічних заходів;
- застосування регіональних підходів щодо введення обмежувальних заходів у дитячих дошкільних закладах, школах, вузах, ПТУ, технікумах та ін.;
- готовність лікувально-профілактичних та аптечних установ на період епідемії;
- здійснення поточного епідеміологічного нагляду на всіх ланках системи охорони здоров'я;
- удосконалення системи епідеміологічного нагляду за перебігом епідемічного процесу грипу з метою своєчасного та достовірного прогнозування можливості виникнення спалахів та епідемій.

Т.Ю. Колотова, І.Ю. Кучма

МЕХАНІЗМИ КОНТРОЛЮ V(D)J-РЕКОМБІНАЦІЇ І СОМАТИЧНОГО ГІПЕРМУТАГЕНЕЗУ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України

Зараз досягнуто великого прогресу в розумінні механізмів і контролю процесів, що створюють розмаїтість імуноглобулінових генів і генів Т-клітинного рецептора (TCR) у соматичних клітинах. Надзвичайними виявилися і неймовірна упорядкованість, і суворий контроль усіх стадій рекомбінації [1]. Зараз усе більшою мірою усвідомлюється необхідність пізнати природу генетичної нестабільності, оскільки вже доведено, що дестабілізація геному лежить як в основі виникнення пухлини, так і є одною з важливих умов її наступної еволюції, а також визначає високу можливість утворення стійкості до лікарських препаратів. Порушення процесів рекомбінації безпосередньо викликають генетичні зміни і наступну трансформацію лімфоїдних клітин. Зазначені загальні закономірності геномної мінливості, виявлені при вивченні цього процесу, дають ключ до розуміння механізмів контролю різних видів перебудов ДНК, що спостерігаються при онкогенезі.

Варіабельні домени імуноглобулінів (Ig) і Т-клітинного рецептора утворюються в диференційованих В- і Т-клітинах у результаті соматичної, сайт-специфічної рекомбінації, що називається V(D)J-рекомбінацією [2]. У цей процес включені 4 локуси, що кодують TCR (альфа-, бета-, гамма- і дельта-локуси) і три локуси Ig – каппа і лямбда. Для утворення Ig і TCR бета і дельта необхідно з'єднання трьох сегментів V, D і J, а для легких ланцюгів Ig, альфа- і гамма-ланцюгів TCR – двох сегментів V і J.

Кожний сегмент варіабельного гена оточений рекомбінаційними сигнальними послідовностями – RSS, що складаються з консервативних гептамера і нонамера і проміжної ділянки – спейсера довжиною 12 пар нуклеотидів (п.н.) або 23 п.н. з неконсервативною послідовністю нуклеотидів. При V(D)J-рекомбінації відбувається впізнання рекомбіназами RAG1 і RAG2 сигнальних послідовностей варіабельного (V), сполучного (J) і D-сегментів імуноглобулінових генів або генів TCR і внесення подвійних розривів між сигнальною по-

слідовністю і прилягаючим сусіднім кодуєчим сегментом.

Рекомбінація підпорядковується правилу 12/23, тобто один із рекомбінуючих сегментів повинен мати сигнальну послідовність зі спейсером 12 п.н., а інший – 23 п.н. Сегменти одного локусу оточені сигнальними послідовностями, що містять спейсерну ділянку однакової довжини. Наприклад, спейсери довжиною 12 п.н. оточують V-сегменти, а спейсери довжиною 23 п.н. – J-сегменти. Таким чином, забезпечується продуктивність рекомбінації і зменшуються можливі шкідливі наслідки розривів ДНК.

Після внесення рекомбіназами подвійних розривів ферменти комплексів репарації здійснюють процессинг і регулювання сегментів, причому сигнальні кінці з'єднуються дуже точно й утворюють кодуєчі кінці сигнальне з'єднання. Сигнальні кінці з'єднуються голова до голови. При цьому утворена екстрахромосома ДНК знищується клітиною. Ряд факторів, що здійснюють репарацію подвійних розривів ДНК за допомогою з'єднання негомологічних кінців (NHEJ) беруть участь і в V(D)J-рекомбінації. На даний момент залишається нез'ясованим, чи відбувається з'єднання кінців при рекомбінації єдиним способом, чи існує велика кількість різноманітних шляхів процессингу і репарації розривів.

У літературі описано декілька рівнів регуляції V(D)J-рекомбінації – тканиноспецифічна, лінеоспецифічна, тимчасова, або стадіоспецифічна, алельна ексклюзія і локальний контроль [3]. Тканиноспецифічна регуляція означає, що рекомбінація відбувається тільки в лімфоїдних клітинах, лінеоспецифічна – що імуноглобулінові локуси перебудовуються тільки у В-клітинах, а Т-клітинний рецептор – у Т-клітинах. Під стадіоспецифічністю розуміють те, що існує певний порядок перебудов локусів: після перебудови в даному локусі відбувається пригнічення наступної перебудови у ньому й активація в наступному локусі. Різноманітні гени VH-сегменту використовую-

ються з різною частотою. Так, у нормальних периферичних В-клітинах VH3-гени використовуються в 56 %, VH4- і VH1-гени – в 20 і 13 % випадків відповідно, тоді як VH2, VH5 і VH6 виявлені менше ніж у 10 % перебудованих важких ланцюгів Ig [4], що свідчить про наявність так званого локального контролю рекомбінації. Вибір генів, що підлягають рекомбінації, регулюється також на рівні алелей. Результатом такої регуляції є експресія лімфоцитами антигенрозпізнавального рецептора тільки з однією алеллю. Цей феномен називається алельним виключенням.

Раніше передбачалося, що експресія рекомбіназ RAG-1 і RAG-2, яка спостерігається в Т- і В-клітинах, є основним фактором, що визначає контроль рекомбінації. Проте ряд експериментальних даних і спостережень суперечить цьому припущенню. Так, експресія RAG-1 і RAG-2 генів у нелімфоїдних клітинах не викликає рекомбінації в ендегенних локусах, але індукує незначні перебудови в рекомбінантних конструкціях, в яких штучно створена доступність локусу. V(D)J-рекомбіназа активується як у В-лімфоцитах, так і в Т-лімфоцитах, а імуноглобуліновий локус доступний для рекомбінації тільки у В-лімфоцитах, локус Т-клітинного рецептора – у Т-лімфоцитах. Отже, має існувати механізм, що дозволяє активувати перебудови тільки в лімфоїдних клітинах, а також активувати у В-клітинах рекомбінацію імуноглобулінових локусів і пригнічувати рекомбінацію TCR-рецепторів і навпаки. Тим більше не можна пояснити активації рекомбіназ, алельне виключення і локальний контроль.

При виділенні ядер Т- і В-клітин і їх обробці рекомбіназами *in vitro* порядок утворення подвійних розривів ДНК на індивідуальних локусах мав клітинну специфічність і стадіоспецифічність, тобто відповідав тій послідовності, в якій локуси рекомбінувалися. Саме цей факт дав поштовх для вивчення механізмів створення відкритої структури хроматину і контролю цих процесів у районі сигнальних послідовностей [5]. Наявність тісного зв'язку між транскрипційною активацією гермінальних варіабельних сегментів різноманітних локусів і часом рекомбінації привела до припущення про те, що цис-елементи ДНК, зокрема енхансери і промотори транскрипції, можуть бути включені у регуляцію доступності сигнальних послідовностей рекомбіназами за допомогою контролю структури хроматину.

За допомогою експериментального підходу, що дозволяє замінити і/або видаляти регуляторні елементи безпосередньо в ендегенних локусах, було

доведено необхідність енхансерів для рекомбінації [3]. Делеція TCR-бета або TCR-альфа енхансерів в ендегенному локусі призводить до значного зменшення рекомбінації. Для TCR-дельта локусу, а також для локусу, що містить гени важкого ланцюга Ig, існує один специфічний енхансер, необхідний для другої стадії рекомбінації, тобто для V(D)J-перебудови. Делеція Емю-енхансера, розташованого в інтроні між JH-сегментом і Смю-геном та оточеного матрикс-асоційованими районами, викликала деяке зниження DH-JH-перебудови (70 % від норми) і майже цілком пригнічувала VH-DH-JH-стадію рекомбінації. Локус легкого ланцюга типу каппа містить енхансери, один з яких розташований в інтроні між J- і С-сегментами, а другий енхансер – 3'каппа розташований на відстані близько 9 п.н. від сегмента, що кодує гени константного ланцюга. Делеція в ендегенному локусі кожного з цих енхансерів знижує рекомбінацію, а делеція обох енхансерів значно пригнічує перебудову. Певну роль у регуляції рекомбінації відіграють й матрикс-асоційовані райони. Ряд експериментальних робіт свідчить про необхідність промоторів для V(D)J-рекомбінації, і делеція промоторів викликає значну зміну паттерну V-, D- і J-генів, захоплених у перебудову.

Регуляторний комплекс, що містить інтронний енхансер важкого ланцюга Ig і розташовані поблизу матрикс-асоційовані райони, займає 15 п.н., що за розмірами відповідає локус-контрольованому району (LCR). Той факт, що для рекомбінації потрібний промотор, а розмір енхансера рекомбінації відповідає LCR, дозволив висунути припущення про те, що сайти, які регулюють сегменти імуноглобулінових локусів, діють подібно до LCR-елементів глобулінових генів, тобто між промоторами відбувається змагання за з'єднання з енхансером рекомбінації. Сигнальні ж послідовності активуються за допомогою взаємодії між промотором і регуляторним комплексом енхансера, що створює локальне посилення доступності цих районів для рекомбіназ. У результаті рекомбінації підлягатиме один з варіабельних районів, активований на конкурентній основі. Такий механізм пояснює наявність локального контролю рекомбінації. Крім описаних цис-елементів у районі кластеру, що містить Vкаппа-сегменти, виявлені нові елементи, що регулюють використання того чи іншого сегмента локусу [6].

Факт зв'язку між часом активації транскрипції і рекомбінацією дав також підстави для припущення про те, що саме в результаті транскрипції з'яв-

ляється доступність сигнальних послідовностей та ініціюється рекомбінація. Але виявилось, що немає прямої залежності між регуляцією енхансерами транскрипції і регуляцією рекомбінації. Ще в 1995 р. було показано, що транскрипційна активність і рекомбінаційна активність інтронного енхансера важкого ланцюга Ig визначається різноманітними цис-послідовностями ДНК [7].

Зараз отримані переконливі докази, що підтверджують поділ процесів рекомбінації і транскрипції. Порівняння зв'язування мишачих транс-регуляторних білків з елементами E κ -каппа-енхансера кроля показало, що мишачі білки зв'язуються тільки з каппа- і каппа-E2 сайтами енхансера при індукції рекомбінації, але для активації транскрипції необхідно приєднання до всіх елементів енхансера [8].

Подібні дослідження енхансера TCR-бета мишей виявили, принаймні, сім ділянок для приєднання транс-регуляторів – E1бета-E7бета [9]. Для рекомбінаційної активності трансгену виявилися необхідними E3бета- та E4бета-елементи енхансера й елемент довжиною 20 п.н., розташований 3' стосовно E4бета. Ці регуляторні елементи забезпечували лінеоспецифічність і стадіоспецифічність рекомбінації в трансгенних мишах. Більш значний фрагмент, що містить E1бета-E4бета-елементи, але не 3'-послідовності, зберігав здатність активувати транскрипцію, проте втрачав спроможність ініціювати рекомбінацію.

Таким чином, для ініціації транскрипції й рекомбінації необхідні різноманітні паттерни цис-елементів енхансерів і транс-регуляторів, що зв'язуються з ними. Причому рекомбінація може відбуватися і без транскрипції, а отже транскрипція не є необхідною умовою рекомбінації.

Добре відомо, що з енхансерами, промоторами і матрикс-асоційованими районами специфічно взаємодіє ряд трансрегуляторних білків. Саме через зв'язування регуляторних білків з енхансерами, останні контролюють доступність рекомбінаційних послідовностей і, можливо, сам процес рекомбінації. При трансфекції генів рекомбіназ, а також транс-регуляторів транскрипції – E2A і EBF у клітинну лінію BOSC23 рівень VJ-рекомбінації в локусах легкого ланцюга Ig збільшується в 20-25 разів порівняно з рівнем, що спостерігається при експресії тільки RAG1- і RAG2-генів [10]. E2A- і EBF-фактори регулюють DJ-перебудову Ig, збільшуючи її в 100 разів порівняно з рівнем, що спостерігається при трансфекції клітинної лінії тільки рекомбіназами. Причому ці фактори безпосередньо

регулюють перебудову імуноглобулінових генів, оскільки не збільшується експресія або активація інших транс-регуляторів, що зв'язуються з імуноглобуліновим енхансером. Експресія E2A індуктує рекомбінацію й активацію транскрипції, і для обох процесів необхідні трансактиваторні домени AD1 і AD2.

Отже, надекспресія транскрипційного фактора E2A достатня для індукції рекомбінації в каппа-локусі, а надекспресія EBF – для індукції в лямбда-локусі імуноглобулінових генів. Проте подальші дослідження показали, що ці фактори створюють локальну доступність деяких сегментів у локусі для рекомбіназ, але не глобальну доступність у всьому локусі [11]. Індивідуальні гени і сегменти в D(H)-, Vкаппа-, і Vлямбда-локусах підлягали високому рівню рекомбінації внаслідок експресії E2A або EBF, тоді як інші родини й гени в цих же локусах залишалися недоступними для рекомбіназ. Не викликали ці транс-регулятори і так званих повторних перебудов. В подібних дослідженнях визначалася здатність E2A і EBF індукувати перебудову в TCR-дельта- і гамма-локусах нелімфоїдних клітин, що експресують рекомбінази. Цікаво, що паттерн індукційованих E2A/EBF-рекомбінацій подібний з паттерном, що спостерігався в ранніх тимоцитах і при гострій лімфобластичній лейкемії Т-клітинного і В-клітинного походження [12]. Однією з причин зсувів у процесі рекомбінації може бути те, що набір транс-регуляторних факторів не відповідає фізіологічному, тому виникають аберантні реаранжування.

Ці дані свідчать про те, що:

- локальний характер регуляції доступності і рекомбінації частково зумовлений специфічністю паттерна транс-факторів;
- нефізіологічний паттерн може викликати аберантну перебудову;
- для повторних перебудов потрібний вже інший паттерн регуляторних білків.

На підставі цього можна припустити, що на різноманітних стадіях процесу реаранжування в локусі необхідні різноманітні паттерни цис-послідовностей ДНК і транс-регуляторні білки для ініціації рекомбінації, тобто контроль рекомбінації є динамічним процесом.

Положення про можливість активації рекомбінації різноманітним набором транс-регуляторів підтверджують такі дані [13]. Показано, що транскрипція і рекомбінація активуються в пре-В-клітинах інтерфероном гамма- і ліпополісахаридом (LPS). Причому при активації транскрипції і рекомбінації LPS необхідною, але недостатньою умовою

є активація NF-каппа, а при активації інтерферон-гамма не потрібна участь цього фактора в регуляції транскрипції і рекомбінації, що свідчить про існування численних, незалежних шляхів активації транскрипції і рекомбінації.

Транс-регуляторний білок E2A, приєднуючись до енхансера, регулює V(D)J-рекомбінацію за посередництвом створення доступності рекомбінаційних послідовностей для рекомбінаційного комплексу [14]. Можливі різноманітні способи регуляції доступності, але експериментально показано, що E2A безпосередньо зв'язує SAGA-ацетилазний комплекс, що ацетилює гістони, внаслідок чого послаблюється зв'язок гістонів з ДНК і полегшується їх дисоціація. У зв'язку з цим найбільш ймовірним є припущення про те, що E2A, за допомогою приєднання ацетилазного комплексу, модифікує нуклеосоми і створює відкриту структуру хроматину в районі рекомбінаційних послідовностей. Компоненти ацетилазного комплексу hADA2 і hGCN5 експресуються у В-клітинах і в такий спосіб можуть залучатися E2A гомодимером до ацетилювання гістонів. Але той факт, що hGCN5 взаємодіє з Ku-автоантигеном і ДНК-залежною протеїназою – білками, необхідними для V(D)J-рекомбінації [15], дає підстави вважати, що E2A за посередництвом одного з факторів ацетилазного комплексу – GCN5 може сприяти складанню рекомбінаційної машини, а також впливати на деякі етапи її роботи. Фактично до цих двох механізмів дії регуляторів і зводяться всі наявні на даний момент припущення й інтерпретації експериментальних даних. Перший механізм полягає в тому, що транс-регулятори, які зв'язуються з енхансерами, контролюють складання рекомбінаційного комплексу і, можливо, наступні стадії процесу. Альтернативне припущення складається в тому, що перебудови хроматину при рекомбінації контролюються таким чином, що вони стосуються рекомбінаційних послідовностей, які залишаються закритими при активації транскрипції. Очевидно, справедливі обидва припущення.

Підтверджено можливість регуляції рекомбінаційної активності [16]. При дослідженні мишей з делецією Ебета в ендегенному локусі було виявлено, що доступність сайтів рекомбінації не зникає і рекомбіназа залишається активною в клітинах цих мишей. Так, рівень подвійних розривів на сигнальних послідовностях, що фланкують Дбета і Їбета, становив 1/3-1/30 від норми. Проте наступне з'єднання Дбета-Їбета було зменшено в 100-300 разів. Тобто специфічні сайти рекомбінації розщеп-

лювалися V(D)J-рекомбіназою у тимоцитах мишей з делецією енхансера. Спроба виявити аберантні продукти рекомбінації типу так званих гібридних з'єднань привела до виявлення продуктів з'єднання кодуючих кінців між Дбета1- і Дбета2-сегментами. Очевидно, контроль Дбета-Їбета-перебудови здійснюється енхансером не тільки внаслідок модуляції доступності сайтів рекомбінації і припускає участь енхансера в регуляції пізніших стадій рекомбінації. На утворення сигнального з'єднання видалення енхансера не впливає.

Автори висувують два припущення для пояснення залежності з'єднання кодуючих кінців і відносної незалежності з'єднання сигнальних кінців від наявності Е-бета-енхансера [16]. Перше припущення стосується можливості того, що Ебета-енхансер залучає фактори репарації до рекомбіназного комплексу так, як це відбувається при транскрипції, а розходження у формуванні з'єднань між двома типами кінців більшою мірою залежить від факторів репарації. Відповідно до другого припущення, різна дія енхансера на формування кодуючих і сигнальних з'єднань є наслідком впливу білків, які зв'язуються з енхансером. Підсумовуючи отримані результати, автори роблять висновок про те, що Ебета-енхансер спрямовує рекомбіназний комплекс таким чином, що він виконує переважно певні типи перебудов в ділянці TCR-бета-локусу.

Література

1. Колотова Т.Ю., Васильев Н.В. Высокомолекулярная фрагментация ДНК и ее возможная роль в геномных перестройках // Молек. биол. – 1999. – Т. 33. – С. 149-155.
2. Schatz D.G., Oettinger M.A., Schlissel M.S. V(D)J-recombination molecular biology and regulation // Ann. Rev. Immunol. – 1992. – N 10. – P. 359-383.
3. Sleckman B.P., Gorman J.R., Alt F.W. Accessibility control of antigen-receptor variable-region gene assembly: Role of cis-acting elements // Ibid. – 1996. – N 25. – P. 14459-14481.
4. Brezinschek H.P., Brezinschek R.I., Lipsky P.E. Analysis of the heavy chain repertoire of human peripheral B cells using single-cell polymerase chainreaction // J. Immunol. – 1995. – V. 155. – P. 190-195.
5. Stanhope-Baker P., Hudson K.M., Shaffer A.L. et al. Cell type-specific chromatin structure determines the targeting of V(D)J-recombinase activity in vitro // Cell. – 1996. – V. 85. – P. 887-897.
6. Li S., Hammer R.E., George-Raizen J.B. et al. High-level rearrangement and transcription of yeast artificial chromosome-based mouse Ig kappa-transgenes containing distal regions of the contig // J. Immunol. – 2000. – V. 164. – P. 812-824.

7. Fernex C., Capone M., Ferrier P. Recombinational and transcriptional activities of the immunoglobulin heavy-chain intronic enhancer can be mediated through distinct protein-binding sites in a transgenic substrate // *Mol. Cell. Biol.* – 1995. – V. 15. – P. 3217-3226.

8. Coquilleau I., Cavelier P., Rougeon F., Goodhardt M. Comparison of mouse and rabbit E κ -kappa-enhancers indicates that different elements within the enhancer may mediate activation of transcription and recombination // *J. Immunol.* – 2000. – V. 164. – P. 795-804.

9. Tripathi R.K., Mathieu N., Spicuglia S. et al. Definition of a T-cell receptor [beta] gene core enhancer of V(D)J-recombination by transgenic mapping // *Mol. Cell. Biol.* – 2000. – V. 20. – P. 42-53.

10. Romanow W.J., Langerak A.W., Goebel P. et al. E2A and EBF act in synergy with the V(D)J-recombinase to generate a diverse immunoglobulin repertoire in nonlymphoid cells // *Mol. Cell.* – 2000. – V. 5. – P. 343-353.

11. Goebel P., Janney N., Valenzuela J.R. et al. Localized gene-specific induction of accessibility to V(D)J-recombination induced by E2A- and early B-cell factor in nonlymphoid cells // *J. Exp. Med.* – 2001. – V. 194. – P. 645-656.

12. Langerak A.W., Wolvers-Tettero I.L., Gastel-Mol E.J. et al. Basic helix-loop-helix proteins E2A and HEB induce immature T-cell receptor rearrangements in nonlymphoid cells // *Blood.* – 2001. – V. 98. – P. 2456-2465.

13. O'Brien D.P., Oltz E.M., Van Ness B.G. A coordinate transcription and V(D)J-recombination of the kappa immunoglobulin light-chain locus: NF-kappaB-dependent and -independent pathways of activation // *Mol. Cell. Biol.* – 1997. – V. 17. – P. 3477-3487.

14. Massari M.E., Grant P.A., Pray-Grant M.G. et al. A conserved motif present in a class of helix-loop-helix proteins activates transcription by direct recruitment of the SAGA complex // *Mol. Cell.* – 1999. – V. 4. – P. 63-73.

15. Barlev N., Poltoratsky V., Owen-Hughes T. et al. Repression of GCN5 histone acetyltransferase activity via bromodomain-mediated binding and phosphorylation by the Ku-DNA-dependent protein kinase complex // *Mol. Cell. Biol.* – 1998. – V. 18. – P. 1349-1358.

16. Hempel W.M., Stanhope-Baker P., Mathieu N. et al. Enhancer control of V(D)J-recombination at the TCR locus: differential effects on DNA cleavage and joining // *Genes and Develop.* – 1998. – V. 12. – P. 2305-2317.

© Колектив авторів, 2002

УДК 615.33.065:616.36/.616.61-008.04

**І.Т. П'ятночка, Л.І. Медвідь, С.І. Корнага, О.І. Градова, Н.С. Майовецька,
Ю.М. Денісов, І.З. Єрмак, Л.І. Білоус**

ГОСТРА НИРКОВО-ПЕЧІНКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ – УСКЛАДНЕННЯ ЛІКУВАННЯ РИФАМІЦИНОМ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Серед протитуберкульозних заходів основним і найбільш ефективним вважається лікування хворих на туберкульоз. Антимікобактерійна терапія не лише позбавляє хворого від недуги, а й ліквідує вогнище інфекції й покращує епідеміологічну ситуацію з туберкульозу [1, 2]. Разом з тим, побічні реакції, які нерідко виникають у процесі лікування таких хворих, зумовлюють одну з актуальних проблем фтизіатрії. Їх частота і характер залежать від віку, статі пацієнта, форми туберкульозного процесу, супутніх захворювань, регулярності прийому препарату [3]. До речі, нерідко тяжкі медикаментозні ускладнення виникають внаслідок хибної терапії, недостатнього обстеження і спостереження за хворим у процесі лікування [4]. Етіотропне лікування хворих проводиться диференційовано, залежно від клінічної форми туберкульозу, переносності й чутливості збудника до антимікобактерійних

препаратів. Оптимальними є схеми, рекомендовані ВООЗ, згідно з якими хіміотерапія складається з двох фаз: початкової (інтенсивної) і фази продовження (доліковування). Середня тривалість лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз, як і з його загостренням чи рецидивом специфічного процесу, – 6-8 міс. (початкова фаза 2-3 міс., продовження 4-6 міс.), а хворих на хронічні форми туберкульозу легень – 18-20 міс.

Першу фазу лікування проводять найбільш ефективними антимікобактерійними препаратами, якими є ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин і піразинамід (або етамбутол). Доліковування – переважно ізоніазидом і рифампіцином інтермітуюче, тобто хворі приймають препарати тричі на тиждень. Побічні реакції при хіміотерапії можуть виникати на різних її етапах.

За механізмом розвитку побічних реакцій, зумовлених антимікобактерійними препаратами, розрізняють: алергічні, токсичні й токсико-алергічні реакції, як самостійну форму виділяють дисбактеріоз.

Алергізуюча дія хіміопрепаратів зумовлена формуванням стійких білкових комплексів, які є сполуками метаболітів ліків з якісно зміненими білками організму, що спричинює виникнення антитіл до антимікобактерійних препаратів [4]. До речі, близько 75-85 % рифампіцину з'єднується з білками сироватки крові, проте цей зв'язок нестійкий [5]. Нерідко виражені алергічні реакції при прийомі рифампіцину спостерігаються у хворих, які вживають алкоголь [6, 7].

Рифампіцин (синоніми: рифадин, бенеміцин, римактан) – це високоефективний напівсинтетичний антибіотик широкого спектру дії. Найбільш чутливі до нього стафілококи і мікобактерії туберкульозу (МБТ) і більшість атипичних мікобактерій. В основі механізму туберкулостатичної дії рифампіцину лежить його здатність пригнічувати синтез рибонуклеїнової кислоти шляхом зв'язування ферменту РНК-полімерази.

При прийомі рифампіцину всередину, передусім на початку лікування, сеча, харкотиння, слізна рідина забарвлюються у червоний колір, про що необхідно попередити хворого. Препарат швидко і повністю всмоктується з травного каналу, проникає у кров, рідкі середовища й органи, екскретується з печінки разом з жовчю в кишечник, де знову реабсорбується, циркулюючи переважно по системі портальних судин, а після цього виділяється з організму з калом і лише частково – із сечею (приблизно 25 %).

Рифампіцин приймають всередину за 30 хв до сніданку. Добова доза для дорослих вагою до 50 кг – 0,45 г, понад 50 кг – 0,6 г на один прийом. Застосування препарату у вищих добових дозах, і передусім 1-2 рази на тиждень, сприяє почастішанню імунних реакцій, інколи надзвичайно тяжких. Тому при інтермітуючому лікуванні препарат потрібно давати через день в одноразовій добовій дозі не більше 0,6 г.

Зауважимо, що при щоденному прийомі рифампіцину антитіла до нього виявляються в крові у 3 % хворих, при прийомі двічі на тиждень – у 26 %, один раз на тиждень – у 50 % [8]. Розвиток алергії до рифампіцину проявляється анафілактоїдним синдромом з різким підвищенням температури тіла, шкірними висипаннями тощо. На фоні алергічних реакцій, зумовлених рифампіцином, може розвинути гостра ниркова чи нирково-печінкова недостатність з морфологічними проявами і острого некронефрозу і тяжкої клініки, аж до повної анурії. З описаних 4 подібних тяжких ускладнень [9] лише один хворий вижив після лікування гемодіалізом. На щастя, такі тяжкі ускладнення лікування рифампіцином спостерігаються дуже рідко.

Як клінічний приклад наводимо наше спостереження.

Хворий Т., 55 років, водій. Туберкульоз легень виявлено вперше у квітні 2000 р. З 17.04.2000 по 12.01.2001 р. перебував на стаціонарному лікуванні в обласному протитуберку-

льозному диспансері з приводу дисемінованого туберкульозу легень, фаза інфільтрації і розпаду, МБТ (+), ВДТ (15.04.2000). Лікування проводили ізоніазидом (всього 107,8 г), рифампіцином (119 г), стрептоміцином (93 г), піразинамідом (329 г) і етамбуолом (52,4 г). Загальний стан хворого покращився, настало знебацилення і частково розсмокталися вогнищево-інфільтративні зміни, зменшилася в розмірах порожнина розпаду. В грудні 2001 р. – загострення туберкульозного процесу. 18.12.2001 р. хворий госпіталізований в протитуберкульозне відділення с. Язлівець, діагноз: дисемінований туберкульоз легень, фаза інфільтрації і розпаду, МБТ (–), ЗТ (18.12.2001). Скарги на кашель з виділенням харкотиння, задишку, підвищення температури тіла до 38 °С. Об'єктивно: пониженого живлення, над верхніми відділами легень укорочення перкуторного звуку, середньопухирчасті вологі хрипи після покашлювання. Пульс 84 за 1 хв. Артеріальний тиск 125/80 мм рт. ст. Тони серця гучні, ритмічні. На рентгенограмі у верхніх і середніх легеневицях виражені інфільтративно-вогнищеві зміни, під ключицями порожнини розпаду. Кров: ер. 4,6 Т/л, Нб 130 г/л, КП 1,0, лейкоц. 10,5 Г/л, е. 6 %, п. 3 %, с. 57 %, л. 31 %, м. 3 %. ШОЕ 4 мм/год. Біохімічний аналіз крові: цукор 4,4 ммоль/л, білірубін 8,5 мкмоль/л, загальний білок 63,4 г/л.

Лікування: ізоніазид по 0,3 г, рифампіцин 0,6 г, канаміцин 0,75 г, піразинамід 1,5 г і етамбуол 1,2 г на добу. Хворий приймав ліки нерегулярно, вживав алкоголь. 21.01.2002 р. об 1¹⁰ після прийому 0,6 г рифампіцину загальний стан пацієнта різко погіршився: запаморочення, потьмарення свідомості, загальна слабкість, блювота. Припинилося сечовиділення, з'явилися рідкі випорожнення. На другий день, о 16⁰⁰, хворого переведено в обласний протитуберкульозний диспансер. Загальний стан пацієнта тяжкий. Виражена загальна слабкість, задишка, пітливість, кашель з виділенням слизово-гнійного харкотиння, блювота, рідкий кал, анурія. Свідомість збережена, на запитання відповідав повільно; шкіра і слизові оболонки іктеричні. Язик вкритий сірим нальотом, вологий. Пульс 96 за 1 хв, артеріальний тиск 75/50 мм рт. ст. Тони серця глухі, тахікардія. Над легеньми сухі та вологі хрипи. Живіт м'який, незначна болючість в ділянках нирок і печінки, яка виступала з-під правого підребер'я на 3 см. Симптом Пастернацького різко позитивний. Кров: ер. 3,3 Т/л, Нб 110 г/л, КП 0,9, лейкоц. 22,3 Г/л, е. 2 %, п. 6 %, с. 76 %, л. 12 %, м. 4 %. ШОЕ 20 мм/год. Біохімічний аналіз крові: цукор 5 ммоль/л, загальний білок 79 г/л, білірубін загальний 178,9 мкмоль/л (прямий 89,0; не-прямий 89,9), сечовина 15 ммоль/л, креатинін 357 мкмоль/л, АлАТ 0,72, АсАТ 0,67 ммоль/(лхгод). Сеча: кількість 30 мл, червоно-жовтого кольору, реакція лужна, питома вага 1011, білок 0,8 г/л, лейкоцити 8-12 у полі зору, еритроцити на 1/2 покривають поле зору.

Діагноз: Алергічна реакція на рифампіцин з анафілактоїдним синдромом і гострою нирково-печінковою недостатністю.

Призначено: суворий ліжковий режим, дієта 7а, постійний катетер за Фолей в сечовий міхур; інфузійна терапія до 2 л,

зокрема 5 % розчин глюкози (800 мл) з інсуліном 12 ОД, розчин Рінгера (400 мл), трисоль (400 мл), гідрокарбонат натрію 4 % (200 мл), 5 мл 2,4 % розчину еуфіліну з вітаміном С 5 % 5 мл; лазикс до 8 мл, преднізолон 60 мг, гепатопротектори і десенсибілізуючі середники, полівітаміни.

Через 2 доби інтенсивної терапії самопочуття хворого почало покращуватися, добовий діурез зріс до 2 л, а через тиждень стан хворого значно поліпшився, зокрема, припинилися запаморочення, блювота, зникла задишка, сечовиділення і випорожнення нормалізувалися, зменшилася іктеричність шкіри і склер, а також больові відчуття в ділянці нирок і печінки. Однак, на фоні вираженої позитивної динаміки зросла кількість в крові сечовини до 22,0 ммоль/л і креатиніну до 570 мкмоль/л, що може свідчити про функціональні розлади, зумовлені морфологічними змінами клубочкового, канальцевого і екстрагломерулярного апарату нирок.

На 14.02.2002 р. загальний стан хворого задовільний, скарги не висловлює, апетит нормальний, сон спокійний. Пульс 74 за 1 хв, артеріальний тиск 120/75 мм рт. ст. Над верхніми відділами легень незначні вологі хрипи після покашлювання. Живіт при пальпації м'який, неболючий. Симптом Пастернацького негативний. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний 19,4 мкмоль/л (прямий 4,8; непрямої 14,6). АсАТ 0,49 ммоль/(лхгод); АлАТ 0,57 ммоль/(лхгод). Значно покращилися функціональні показники серцево-судинної діяльності, нормалізувались пульс, артеріальний тиск, а також покращилися електрокардіографічні показники (на висоті алергічної реакції спостерігалася депресія сегмента S-T у II, III і aVF відведеннях на 0,5-1 мм, сплюснення зубця T у всіх відведеннях і здовження інтервалу Q-T, що свідчило про порушення процесів реполяризації і зниження скоротливої здатності міокарда).

Лікування в стаціонарі продовжується.

Наше спостереження свідчить про те, що при лікуванні хворих рифампіцином необхідно дотримуватись суворих показань, оптимальних доз, регулярності вживання, проявляючи особливу обережність у хворих, які схильні до зловживання алкоголем.

Література

1. Феценко Ю.І., Мельник В.М. Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. – Київ: Логос, 1998. – 284 с.
2. Fox W. The modern management and therapy of pulmonary tuberculosis // *Prac. Royal. Soc. Med.* – 1997. – V. 70, N 1. – P. 4-12.
3. Пухлик Б.М., Мзайек В., Зайков С.В. Проблема лекарственной аллергии у больных туберкулезом // *Пробл. туберкулеза*. – 1990. – № 11. – С. 29-30.
4. Туберкулёз органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. А.Г. Хоменко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 576 с.
5. Яценко Б.П., Мясников В.Г. Этиопатогенетическая терапия больных туберкулезом лёгких в пожилом и старческом возрасте. – Киев: Здоров'я, 1982. – 192 с.
6. Thompson J.E. The effect of rifampicin on liver morphology in tuberculous alcoholics // *Aust. J. Med.* – 1976. – V. 6, N 2. – P. 111-116.
7. Рудой Н.М., Чубаков Т.Ч. Туберкулёз лёгких и алкоголизм. – М.: Медицина, 1985. – 176 с.
8. Worledge S. Correlation between the presence of rifampicin-dependent antibodies and the clinical data // *Scand. J. Resp. Dis.* – 1973. – Suppl. 84. – P. 125-128.
9. Шмелев Н.А., Степанян Э. С. Побочное действие противотуберкулёзных препаратов. – М.: Медицина, 1977. – 280 с.

© Качор В.О., 2002
УДК 616.123.608.62

В.О. Качор

ВИПАДОК ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Інфекційний ендокардит (ІЕ) відомий широкому загалу лікарів, однак його діагностика становить певні труднощі.

Це пов'язано з тим, що типові клінічні прояви цього захворювання (гарячка, озноб, кардіальні й судинні ураження, гіперспленізм), а також зміни лабораторних показників не завжди чітко виражені. Якщо б лікарі орієнтувались лише на класичні діагностичні критерії інфекційного ендокардиту, то в 90 % випадків його було б не можливо розпізнати.

Актуальність проблеми ІЕ зумовлена, по-перше, значними труднощами ранньої діагностики цього захворювання, особливо у хворих з первинними його формами (істинний діагноз при першому зверненні до лікарів ставиться лише в 19-34 % випадків, а середній термін уточнення діагнозу від виникнення перших симптомів займає 1,5-2 міс.); по-друге, зростанням частоти захворювання в останню чверть ХХ сторіччя, передусім за рахунок широкого використання

інвазивної інструментальної техніки, активізації оперативних втручань на серці, появи нової своєрідної форми ІЕ наркоманів; по-третє, усвідомленням того факту, що відсутність лікування зазвичай призводить до смерті [1].

Епідеміологічні характеристики сучасного ІЕ змінились: збільшився середній вік хворих (більше ніж половина з них старші 50 років); у зв'язку з широким застосуванням судинних катетерів зросла кількість нозокоміальних інфекцій; зменшилась частота розвитку ІЕ у хворих з ревматичними вадами серця. Чоловіки хворіють у 2-3 рази частіше, ніж жінки, причому з віком співвідношення збільшується. Інфекційний процес частіше охоплює ліві відділи серця, де в структурі тканинних уражень переважає ізольоване ураження аортального клапану (понад 50 %), рідше (менше 5 %) у процес втягуються праві відділи серця (як правило, в «ін'єкційних» наркоманів) [2].

Певний інтерес може становити випадок ІЕ, що спостерігався нами.

Хворий Я., 36 років, госпіталізований 23.09.2001 р. в інфекційне відділення Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги зі скаргами на відчуття дряпання у горлі, періодичні підйоми температури тіла до 40 °С, озноб, пітливість, загальну слабкість. Захворів раптово: за тиждень до госпіталізації з'явився озноб, температура тіла підвищилась до 40 °С. Наступного дня приєдналось відчуття сухості та дряпання у горлі. Через 3 дні від початку недуги з'явилась герпетична висипка навколо рота. Хворий приймав аспірин, однак самопочуття не покращилось. У дитинстві часто хворів на ангіну.

Загальний стан хворого розцінено як середньотяжкий. Тілобудова правильна, пониженого живлення. Шкіра звичайного кольору, біля губ – герпетична висипка. Склері жовтяві. Задня стінка глотки гіперемійована. На правій дужці помітно пухлиноподібний утвір величиною до 1 см. Периферичні лімфовузли не збільшені. Пульс 92 за 1 хв, задовільних властивостей. Серцеві гони гучні, тахікардія, систолічний шум на верхівці; межі серця дещо розширені вліво. Над легеньми вислуховується везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, не болючий. Печінка виступає з-під реберної дуги на 1,5 см, м'яко-еластична, при пальпації чутлива. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Діурез, випорожнення не порушені.

На підставі скарг хворого, анамнезу недуги, даних об'єктивного обстеження встановлено попередній діагноз: катаральна ангіна, кіста правої піднебінної дужки.

Однак невдовзі стан хворого став помітно погіршуватися. З'явилась тахікардія, периферичні набряки, утримувався гарячка. Після консультації кардіолога запідозрено гострий септичний ендокардит, аортальну ваду з переважанням стенозу, недостатність митрального, трикуспідального клапанів.

Пацієнтові додатково призначено цефазолін, ампіокс, преднізолон, диклофенак, ністатин, фуросемід.

Протягом двох тижнів у зв'язку з наростанням серцевої недостатності та ураженням печінки й нирок стан хворого погіршився ще значніше. Тому, враховуючи неефективність консервативної терапії, йому було запропоновано оперативне лікування (хірургічна санація і корекція вад серця).

18.10.2001 р. хворого переведено у кардіологічне відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Стан при поступленні тяжкий. Скарги на задишку, слабкість, набряки на ногах, важкість у правому підребер'ї. Об'єктивно: температура тіла 37,1 °С, частота дихання 24 за 1 хв, артеріальний тиск 130/50 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 110 за 1 хв. Серцеві тони ритмічні, систолічний та діастолічний шум над аортою, по лівому краю груднини. У легеньх везикулярне дихання з жорстким відтінком. Нижній край печінки виступає з-під реберної дуги на 8 см. Гомілки набряклі.

Ехокардіоскопія від 20.10.2001 р.: Стулки клапанів потовщені з вегетаціями, абсцес кореня аорти з проривом у праве передсердя. Дефекти перегородок.

Хворому призначено медикаментозну терапію: тіенам, целанід, цефотаксим, ампіцилін, гентаміцин, фуросемід, лазикс, фенілін.

23.10.2001 р. здійснено протезування аортального клапана, пластику інфекційного дефекту міжшлуночкової перегородки, пластику тристулкового клапана, а 06.11.2001 р. – ще й імплантацію електрокардіостимулятора.

З 12.11.2001 р. пацієнт продовжував лікування у кардіологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні з діагнозом «Гострий інфекційний ендокардит, активність III ступеня. Аортальна недостатність. Дефект міжшлуночкової перегородки. Тристулкова недостатність. Стан після протезування аортального клапана, пластики дефекту міжшлуночкової перегородки, імплантації електрокардіостимулятора».

Отримував бісептол, цефазолін, гентаміцин, фуросемід. 20.11.2001 р. у зв'язку з розвитком асептичного післяопераційного перикардиту лікування було скореговане: відмінено цефазолін, гентаміцин, додано преднізолон. 29.11.2001 р., після покращення загального стану, був виписаний додому.

Описаний випадок свідчить про можливість ІЕ і в практиці інфекціоніста.

Література

1. Симоненко В.Б., Колесников С.А. Инфекционный эндокардит: современное течение, диагностика, принципы лечения и профилактики // Клин. медицина. – 1999. – № 3. – С. 44-49.
2. Arauski S.F., Santini F. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late mobility // Circulation. – 1993. – V. 90. – P. 175-182.

© Колектив авторів, 2002
УДК 616.9(092)(477)

ВАСИЛЬ ПИЛИПОВИЧ ЛІПКОВСЬКИЙ (до 80-річчя з дня народження)



Василію Пилиповичу Ліпковському, доктору медичних наук, професору, видатному клініцисту-інфекціоністу виповнилось 80 років. Півстоліття свого життя Василь Пилипович присвятив боротьбі з інфекційними хворобами та 45 років – підготовці й вихованню студентів-медиків і лікарів України.

В.П. Ліпковський народився 25 січня 1922 р. в с. Берізки Кривоозерського району Миколаївської області. Юність Васи-

ля Пилиповича була опалена вогнем Другої світової війни, учасником якої він є. Потяг до навчання привів у повоєнні роки демобілізованого воїна в ряди студентів Одеського медичного інституту, який Василь Пилипович успішно закінчив у 1952 р.

Наукова діяльність Василя Пилиповича почалась ще зі студентських років, завдяки чому після успішного закінчення лікувального факультету він залишився в клінічній ординатурі на кафедрі інфекційних хвороб ОМІ, завідувачем якої в ті роки був видатний вчений професор Л.К. Коровицький. Захворюваність інфекційними хворобами в післявоєнні роки в Україні була досить високою, що й визначило напрямок наукової роботи молодого лікаря. За період праці в клінічній ординатурі (1952-1955 рр.) Василь Пилипович зібрав достатній науковий матеріал, присвячений вивченню порушень серцево-судинної системи хворих на черевний тиф. Цей матеріал і склав основу дисертаційної роботи.

Після успішного захисту кандидатської дисертації в 1957 р., коли Василь Пилипович працював завідувачем інфекційного відділення 1-ї міської лікарні в м. Миколаєві, йому було присуджено науковий ступінь кандидата медичних наук.

В.П. Ліпковський віддав 10 років життя Чернівецькому медичному інституту, де пройшов шлях від асистента кафедри інфекційних хвороб до доцента, професора і завідувача кафедри інфекційних хвороб.

Вся наукова діяльність Василя Пилиповича нерозривно пов'язана з хворими і виростала з практики. Його докторська дисертація теж присвячена вивченню функціональних змін серцево-судинної системи у хворих на інфекційні хвороби.

З 1964 р. В.П. Ліпковський – доктор медичних наук, з 1965 р. – професор. Одночасно із завідуванням кафедрою Василь Пилипович працює проректором з навчально-наукової роботи Чернівецького медичного інституту.

З 1968 р. професор В.П. Ліпковський працює в Одеському медичному інституті протягом 33 років, з них 22 роки – завідувачем кафедри інфекційних хвороб, на якій і починав свою діяльність лікар-інфекціоніст, вченого. Багаторічні клінічні спостереження та наукові пошуки знайшли відображення в більш ніж 100 наукових публікаціях, у тому числі в монографії «Стафилококковые пищевые токсикозы и энтероколиты», в написанні підручника для студентів «Практичні заняття з інфекційних хвороб» (українською та російською мовами), розділу «Инфекционные болезни» в довіднику суднового лікаря, у співавторстві в написанні довідника «Дифференциальный диагноз инфекционных болезней» та в наукових працях і дисертаціях його численних учнів.

В.П. Ліпковський завжди брав активну участь у громадській роботі, часто виступав з лекціями та доповідями з актуальних питань інфектології на з'їздах, конференціях, засіданнях наукового товариства епідеміологів, мікробіологів та інфекціоністів, яким він довгі роки керував у Чернівцях, а потім – в Одесі.

Великий досвід лікаря-інфекціоніста протягом 45 років професор В.П. Ліпковський передавав студентам-медикам і молодим лікарям. Його заняття зі студентами та лекції будувались на матеріалах багаторічних спостережень, на ретельно перевірених й обдуманих фактах, що надавало їм достовірності та переконливості й викликало зацікавленість слухачів.

Василь Пилипович – прекрасний організатор не тільки навчального процесу, але й боротьби з епідеміями та спалахами інфекційних хвороб. За організацію боротьби з епідемією холери в 1970 р. в Одесі він був нагороджений орденом «Октябрьской революции».

Останні десятиріччя ознаменовані значними успіхами в діагностиці, лікуванні та профілактиці інфекційних хвороб, і в цих успіхах є вагомий внесок ювіляра та його учнів. В.П. Ліпковський – людина, яка вселяє віру та надію і закладає основу для духовного, соціального та культурного розвитку особистості.

Асоціація інфекціоністів України і його численні учні висловлюють подяку Василю Пилиповичу Ліпковському за його значний внесок в інфектологію та організацію лікувально-профілактичної роботи, яку він наполегливо виконував у всіх регіонах, де йому доводилось працювати.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
колектив кафедри інфекційних хвороб Одеського
державного медичного університету, учні ювіляра.*

© Колектив авторів, 2002
УДК 616.9(092)(477)

ДО ЮВІЛЕЮ проф. Л.С. БОНДАРЄВА



У 2001 р. колектив кафедри інфекційних хвороб Донецького медичного університету відзначав 70-літній ювілей професора кафедри Лева Самуїловича Бондарєва.

Лев Самуїлович народився 1931 р. в сім'ї інженера. Дитинство і юність ювіляра пройшли в Одесі. Щедрим гумором, природною добротою Лев Самуїлович зобов'язаний цьому місту. Після тяжких воєнних років, евакуації він

повертається в рідне місто, де закінчує середню школу. Серед великої кількості можливостей, які відкрилися перед здібним випускником, Л.С. Бондарєв обирає для себе шлях медика. Глибина знань, захопленість медициною здобули Леву Самуїловичу добру славу серед однокурсників і професорсько-викладацького складу інституту. Ще будучи студентом, Лев Самуїлович вирішує стати інфекціоністом. Бажання набути досвіду роботи, навичок, без яких немислима кар'єра справжнього вченого-лікаря, спонукають його покинути рідну Одесу в 1955 р. Після успішного закінчення Одеського медичного інституту, Лев Самуїлович одержує розподіл на роботу в інфекційне відділення районної лікарні м. Доброполле (Донецька область). Працюючи на посаді завідуючого інфекційним відділенням, Лев Самуїлович продемонстрував неабиякі організаторські здібності, вміння творчо підійти до вирішення складних проблем. Удосконалювалася й відточувалася його лікарська майстерність.

У 1957 р. Лева Самуїловича запрошують у Донецький медичний інститут, де з 1957 по 1967 рр. він працює асистентом, з 1967 по 1973 рр. – доцентом, з 1973 по 1984 рр. – професором, з 1984 по 2000 рр. – завідуючим кафедрою і з 2000 р. – професором кафедри інфекційних хвороб.

Л.С. Бондарєв – висококваліфікований лікар-інфекціоніст, досвідчений педагог і блискучий учений. У 1971 р.

ним захищена докторська дисертація «Порівняльна характеристика вірусних гепатитів і обтураційних жовтяниць, спричинених злоякісними новоутвореннями. Клініко-біохімічне дослідження». Деякі положення дисертації не втратили своєї практичної значущості й досі.

Професором Бондарєвим Л.С. опубліковано біля 200 наукових праць, серед яких дослідження, присвячені патогенезу, клінічним проявам, лікуванню вірусних гепатитів, лептоспірозу, ботулізму, менінгітів, кишкових інфекцій. Лев Самуїлович – автор ряду монографій, навчальних керівництв, серед яких: «Менингококковая инфекция» (Київ: Здоров'я, 1983), «Неотложная терапия инфекционных болезней» (Київ: Вища школа, 1985), «Ботулизм» (Київ: Здоров'я, 1990).

Під керівництвом Л.С. Бондарєва підготовлено і захищено 12 кандидатських дисертацій, а зараз виконується ще дві кандидатські і дві докторські дисертації.

Розроблена і впроваджена в практику Л.С. Бондарєвим методологія диференціального діагнозу широко використовується в практичній роботі клініки. Проведені ним клінічні обходи є чудовою школою майстерності для студентів і молодих лікарів. Лев Самуїлович щедро ділиться з учнями величезним багажем знань: протягом багатьох років професор Л.С. Бондарєв консультує лікувальні заклади Донецької області, йому неодноразово доводилося працювати, ліквідуючи спалахи різноманітних інфекційних хвороб – черевного тифу, дизентерії, холери, ентеровірусної інфекції та ін.

Л.С. Бондарєв є головою обласного відділення асоціації інфекціоністів, членом редакційної ради журналів «Інфекційні хвороби» і «Сучасні інфекції».

Співробітники, колеги, учні й близькі друзі від усієї душі бажають Леву Самуїловичу міцного здоров'я й активного творчого довголіття.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
колектив кафедри інфекційних хвороб
Донецького медичного університету,
редакція журналу «Інфекційні хвороби».*