

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор М.А. Андрейчин

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

Л.С. Бондарев (Донецьк),  
Н.А. Васильєва (Тернопіль),  
А.Д. Вовк (Київ),  
Ю.Л. Волянський (Харків),  
В. Гальота (Бидгощ, Польща),  
В.В. Гебеш (Київ),  
Л.Л. Громашевська (Київ),  
А.Л. Гураль (Київ),  
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),  
В.А. Кириленко (Вінниця),  
Д.Ф. Кириченко (Вінниця),  
С.І. Климнюк (Тернопіль),  
А.І. Комарова (Тернопіль),  
С.О. Крамарев (Київ),  
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),  
В.П. Малий (Харків),  
А.М. Михайлова (Одеса),  
А.І. Мостюк (Львів),  
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),  
Є.В. Нікітін (Одеса),  
В.І. Покровський (Москва, Росія),  
Ж.О. Ребенок (Мінськ, Білорусія),  
А.О. Руденко (Київ),  
Г.С. Скрипченко (Одеса),  
А.М. Сокол (Чернівці),  
М.С. Суремченко (Дніпропетровськ),  
М.Б. Тітов (Львів),  
В.М. Фролов (Луганськ),  
Л.А. Ходал (Харків),  
Є.О. Шабловська (Київ),  
О.А. Ярош (Київ).

Науково-практичний медичний журнал

Виходить з 1995 року  
щоквартально

Свідцтво про державну реєстрацію КВ № 1059,  
видане державним комітетом України у спра-  
вах видавництв, поліграфії та книгорозповсю-  
дження 11.11.1994 р.

Відповідно до постанови президії ВАК Украї-  
ни від 9.06.99 р. № 1-05/7 журнал "Інфекційні  
хвороби" повторно внесений до переліку фа-  
хових видань, в яких можуть публікуватися  
результати дисертаційних робіт на здобут-  
тя наукових ступенів кандидата і доктора наук  
у галузі медицини та біології

## АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

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

E-mail: [infecdis@ukr.net](mailto:infecdis@ukr.net)

Розповсюдження журналу  
за передплатою.

**Одержувач платежу** Тернопільська  
державна медична академія;  
**код** 02010830;  
**р/р** 35224001000151 в  
**УДК** в Тернопільській області;  
**МФО** 838012;

Дизайн, верстка Галина Жмурко  
Друк видавництво "УКРМЕДКНИГА"  
Майдан Волі, 1  
46001, м. Тернопіль,  
УКРАЇНА

Видання журналу рекомендоване  
вченою радою Тернопільської  
державної медичної академії  
ім. І.Я. Горбачевського  
(протокол № 3 від 14.10.2003 р.).

Підписано до друку 16.10 .2003 р.

За зміст рекламних матеріалів  
відповідальність несе рекламодавець.  
При передруці або відтворенні повністю  
чи частково матеріалів журналу  
"ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ"  
посилання на журнал обов'язкове.

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- Андрейчин М.А. (Тернопіль)  
Сучасне уявлення про керовані інфекції 5

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Малий В.П., Лядова Т.І. (Харків)  
Динаміка гострофазових показників і метаболізму оксиду азоту у хворих на гострий гепатит В 9
- Рябоконт О.В., Колесник Ю.М. (Запоріжжя)  
Показники варіабельності ритму серця у хворих на хронічний гепатит С 12
- Бондаренко А.М. (Кривий Ріг Дніпропетровської обл.)  
Гепатит D у хворих, які вживають наркотики – внутрішньолікарняна інфекція? 16
- Кузів О.І. (Тернопіль)  
Вплив повного голодування на перебіг експериментального гепатиту 19
- Шостакович-Корецька Л.Р., Хожило І.І. (Дніпропетровськ)  
Вплив протівірусної ди-терапії на перинатальну передачу ВІЛ-інфекції 23
- Лоскутова І.В., Фролов В.М. (Луганськ)  
Вплив ербісолу та циклоферону на клініко-імунологічні показники у хворих на тяжку форму епідемічного паротиту 27
- Кніженко О.В., Хомак Л.А. (Харків)  
Наслідки герпесвірусних енцефалітів у дітей 30
- Жигарев Ю.О. (Київ)  
Лазерна терапія герпесвірусних уражень нервової системи 33
- Шуляк В.І. (Запоріжжя)  
Вміст SH-груп у крові хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт 38
- Москалюк В.Д. (Чернівці)  
Клініко-епідеміологічна характеристика грипу А в організованому колективі під час епідемії 2003 року 40
- Гришук Л.А. (Тернопіль)  
Стан мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на туберкульоз легень із супутньою патологією печінки 42
- Козько В.М., Краснов М.І., Копча В.С., Юрко К.В. (Харків, Тернопіль)  
Клініко-мікробіологічна ефективність терапії гострого шигельозу пробіотиками 45

## ЕКІТАРІАЛ

- Andreychyn M.A. (Ternopil)  
Contemporary Notion of Managed Infections

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Maly V.P., Liadova T.I. (Kharkiv)  
Dynamics of Acute-Phase Indices and Nitric Oxide Metabolism in Patients with Acute Hepatitis B
- Ryabokon O.V., Kolesnyk Yu.M. (Zaporizhzhia)  
Parameters of Heart Rhythm in Patients with Chronic Hepatitis C
- Bondarenko A.M. (Kryvy Rih, Dnipropetrovsk Region)  
Virus Hepatitis D in Patients, Using Drugs – Intrahospital Infection?
- Kuziv O.I. (Ternopil)  
Complete Fasting Influence on the Course of Experimental Hepatitis
- Shostakovych-Koretska L.R., Khozhylo I.I. (Dnipropetrovsk)  
Influence of Antiviral Di-Therapy Upon Perinatal Transmission of HIV-Infection
- Loskutova I.V., Frolov V.M. (Luhansk)  
Erbisol and Cycloferon Influence on Clinico-Immunological Parameters with Severe Form of Epidemic Parotitis
- Knizhenko O.V., Khodak L.A. (Kharkiv)  
Consequences of Herpes-Virus Encephalites in Children
- Zhyharev Yu.O. (Kyiv)  
Laser Therapy of Herpes-Viral Damages of Nervous System
- Shulyak V.I. (Zaporizhzhia)  
The Contents of SH-Groups in Blood of the Patients with Meningitis and Meningoencephalitis
- Moskaliuk V.D. (Chernivtsi)  
Clinico-Epidemiological Characteristic of Influenza A in Organized Body of People During the Epidemics in 2003
- Hryshchuk L.A. (Ternopil)  
Bone Tissue Mineral Density Condition in Patients with Lung Tuberculosis Accompanied by Liver Pathology
- Kozko V.M., Krasnov M.I., Kopcha V.S., Yurko K.V. (Kharkiv, Ternopil)  
Clinical Microbiological Efficacy of Treatment of Acute Shigellosis by Probiotics

- Скрипник Л.М. (Одеса)  
Стан тіол-дисульфідного обміну в еритроцитах крові хворих на холеру 49
- Кондрин О.Є. (Івано-Франківськ)  
Вплив дисбактеріозу на показники пероксидації у хворих на гіменолепідоз та мікстинвазії на фоні лікування протипаразитарними препаратами 51
- Білецька Г.В., Лозинський І.М., Семенишин О.С., Морочковська Г.В., Морочковський Р.С., Козловський М.М., Друль О.С., Рогочий Є.Г., Шоломей М.В., Бонь О.С., Кінах А.А., Березовський С.О. (Львів, Луцьк)  
Виявлення і вивчення хвороби Лайма у Волинській області 55
- Толстанов О.К. (Харків)  
Протимікробна активність нових четвертинних похідних солей хінолінію 60

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

- Мавров Г.І., Чінов Г.П. (Харків)  
Персистентна хламідійна інфекція: визначення поняття та наукове і практичне значення 62
- Андрейчин М.А., Дрижак В.І., Господарський І.Я., Андрейчин С.М., Галайчук І.Й., Домбрович М.І., Угляр Ю.В., Козак Д.В. (Тернопіль)  
Первинний рак печінки: епідеміологія, патогенез, профілактика 67
- Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь)  
Харчова токсикоінфекція: особливості діагностики 72

## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Андрейчин М.А., Коваль В.Б., Іщук І.С. (Тернопіль)  
Використання лікувальної фізкультури в комплексному лікуванні хворих на хронічні гепатити 75

## КОРОТКЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

- Скородумова Н.П. (Донецьк)  
Медико-соціальні причини злорякисного перебігу нейроінфекцій у дітей 87

## ЮБІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

- Козько В.М., Нікітіна Н.О. (Харків)  
80 років кафедрі інфекційних хвороб Харківського державного медичного університету 89
- Панкратов С.М. (Херсон)  
Другі науково-практичні читання, присвячені пам'яті заслуженого лікаря України Г.І. Горбачевського 91
- Васильєва Н.А. (Тернопіль)  
VI Російський з'їзд лікарів-інфекціоністів 92

- Skrypnyk L.M. (Odesa)  
Condition of Thiol-Disulfide Metabolism in Blood Erythrocytes of Patients with Cholera
- Kondryn O.Ye. (Ivano-Frankivsk)  
Influence of Disbacteriosis on Peroxidation Indices in Patients with Himenolepidosis and Mixed-Invasions During the Treatment with Antiparasytic Preparations
- Biletska H.V., Lozynsky I.M., Semenyshyn O.S., Morochkovska H.V., Morotchkovsky R.S., Kozlovsky M.M., Drul O.S., Rohochy Ye.H., Sholomey M.V., Bon O.S., Kinakh A.A., Berezovsky S.O. (Lviv, Luts'k)  
Reveal and Study of Lyme Disease in Volyn Region
- Tolstanov O.K. (Kharkiv)  
Antimicrobial Activity of New Quaternary Derivative Salts of Quinolium

## REVIEWS AND LECTURES

- Mavrov H.I., Chinov H.P. (Kharkiv)  
Persistant Chlamidiosis Infection Definition, Scientific and Practical Role
- Andreychyn M.A., Dryzhak V.I., Hospodarsky I.Ya., Andreychyn S.M., Halaychuk I.Y., Dombrovych M.I., Uhliar Yu.V., Kozak D.V. (Ternopil)  
Primary Cancer of Liver Epidemiology: Pathogenesis, Prophylactics
- Rebenok Zh.O. (Minsk, Bilorus)  
Food Toxicoinfection: Peculiarities of Diagnostics

## METHODICAL RECOMMENDATIONS

- Andreychyn M.A., Koval V.B., Ishchuk I.S. (Ternopil)  
Application of Therapeutic Exercises in Complex Treatment of Patients with Chronic Hepatitis

## BRIEF INFORMATION

- Skorodumova N.P. (Donetsk)  
Medical and Social Causes of Malignant Course of Neuroinfections in Children

## JUBILEES AND EVENTS

- Kozko V.M., Nikitina N.O. (Kharkiv)  
The 80<sup>th</sup> Anniversary of the Chair of Infectious Diseases of Kharkiv State Medical University
- Pankratov S.M. (Kherson)  
The Second Scientific and Practical Reading, Devoted to the Memory of the Honoured Doctor of Ukraine H.I. Horbachevsky
- Vasyliieva N.A. (Ternopil)  
The VI<sup>th</sup> Russian Congress of Infectionists

© Андрейчин М.А., 2003  
УДК 616.9

**М.А. Андрейчин**

## **СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО КЕРОВАНІ ІНФЕКЦІЇ\***

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

*Проаналізовано управління епідемічним процесом при інфекційних хворобах, проти яких розроблено високоефективні науково обґрунтовані заходи профілактики. Виділено фактори, які суттєво впливають на захворюваність в Україні, а також внесено пропозиції щодо протидії цьому.*

Під терміном «керовані інфекції» традиційно розуміють інфекційні хвороби, проти яких розроблено високоефективні науково обґрунтовані заходи профілактики. Усі інші інфекції відносять до некерованих або керованих частково.

У конкретних умовах інфекційні хвороби можуть бути керованими в певній місцевості, межах окремої країни, групи країн й у масштабі планети.

Науково-технічний прогрес веде до збільшення числа керованих інфекцій. Але це не значить, що в боротьбі з усіма такими хворобами досягнуто вагомих успіхів. Між досягненнями науки і впровадженням їх у практику нерідко є значний розрив. В економічно відсталих країнах немає або не вистачає коштів, щоб освоїти сучасні профілактичні програми, вартість яких переважно висока.

Суть керівництва інфекцією полягає в управлінні її епідемічним процесом. Як відомо, будь-який епідемічний процес складається з трьох основних ланок – джерела збудника, механізму його передачі та сприйнятливості колективу. Механізм передачі включає фазу виділення збудника із зараженого організму, фазу перебування мікроорганізму в довкіллі та фазу проникнення його в здоровий організм.

Протиепідемічна робота мусить спрямовуватись на всі три ланки епідемічного процесу. При керованій інфекції існують дієві заходи, направлені на одну з цих ланок або дві й навіть усі три. Розроблені заходи передбачають нейтралізацію джерела збудника, розрив механізму передачі та створення несприйнятливості колективу.



При багатьох антропонозах найважливішим заходом, спрямованим на знешкодження джерела, є ізоляція хворих. З'ясовано, що хворі на тяжкі форми інфекційної хвороби впродовж тривалого часу виділяють величезну кількість збудника. Однак, завдяки яскравій клінічній картині, їх, як правило, виявляють і рано ізолюють. При легких і субклінічних

формах хвороби збудники виділяються у значно меншій кількості. Проте через труднощі діагностики (розпізнаються пізно або й не розпізнаються) та активну поведінку вони значно небезпечніші для інших. Інфекційних хворих найчастіше виявляють при їх самостійному зверненні за медичною допомогою, рідше – під час обстеження епідемічних осередків, санітарних обходів, профілактичних оглядів. У цій роботі важливу роль відіграють дільничні та сімейні лікарі, кабінети інфекційних захворювань, що в поліклініках, лікарі загальної практики.

Виділення збудника переважно починається з перших годин захворювання (а часто ще в інкубаційний період), тому хворого треба ізолювати якомога раніше.

Хворих ізолюють вдома або в умовах лікарні. При черевному і висипному тифах, паратифах А і В, холері, дифтерії, поліомієліті, Конго-кримській геморагічній гарячці госпіталізація обов'язкова. Хворих на грип, кір, червонку (краснуху) та інші за певними клінічними та епідеміологічними показаннями можна ізолювати й вдома, але ефективність такого протиепідемічного заходу часто густо невисока. Ізоляція хворих на ряд зоонозних інфекцій (наприклад, лептоспіроз, бруцельоз) не має епідеміологічного значення.

\* – доповідь, що була виголошена 14 травня 2003 р. в м. Яремче Івано-Франківської області на пленарному засіданні науково-практичної конференції «Керовані інфекції».

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

У разі розповсюдження особливо небезпечних інфекційних хвороб (чума, деякі геморагічні гарячки, SARS) вдаються до карантину – жорстких заходів, які забезпечують повну ізоляцію епідемічного осередку і дотримання у ньому суворого протиепідемічного режиму. Карантин супроводжується охороною території осередку із заборонаю виїзду з нього без попереднього обстеження.

До методів, спрямованих на знешкодження джерела збудника, належать й лікувальні заходи, що приводять до звільнення організму від нього. Наприклад, застосування антибіотиків при бактерійних інфекціях чи протівірусних препаратів при вірусних хворобах.

На жаль, в останні роки намітилась тенденція лікування інфекційних хворих переважно фахівцями, які не пройшли спеціалізацію з інфекційних хвороб. Працівники аптечної мережі широко відпускають населенню ліки без рецептів. За нестачі коштів хворі все частіше займаються самолікуванням. Дуже поширилась полірезистентність до антибіотиків патогенних і умовно-патогенних мікробів. Все це не тільки має негативні клінічні наслідки, але й ускладнює та погіршує епідеміологічну ситуацію.

Джерела збудників при зоонозних інфекціях знешкоджують різними способами. Зокрема, при лептоспірозі, Конго-кримській геморагічній гарячці, лістеріозі, туляремії вдаються до знищення шкідливих гризунів (дератизація). Особливо цінних домашніх тварин, які стали джерелом збудника деяких інфекційних хвороб, ветеринарна служба може ізолювати і лікувати, але у разі сибірки або чуми їх знищують. У господарстві, де виявлені хворі тварини, встановлюють карантин.

Щоб розірвати механізм передачі, основні зусилля спрямовують на знешкодження чинників довкілля, завдяки яким розповсюджується інфекція. Для цього використовують засоби дезінфекції, в тому числі стерилізації та дезінсекції. В економічно розвинутих країнах систематичні санітарно-гігієнічні заходи, що забезпечують доброякісне харчування і водопостачання, благоустрій населених місць, дали змогу різко знизити захворюваність на багато кишкових інфекцій, тобто фактично зробили керованими інфекції з фекально-оральним механізмом зараження.

Здійснити комплекс ефективних заходів, спрямованих на першу та другу ланки епідемічного процесу, в реаліях сучасної України перешкоджають такі основні чинники:

- погіршення санітарно-гігієнічного стану населених пунктів;
- нестача коштів на засоби дезінфекції, дезінсекції та дератизації;
- інтенсифікація внутрішніх і зовнішніх міграційних процесів;
- брак коштів на діагностичні та лікувальні заходи;
- зменшення трудових ресурсів.

Підвищення опірності організму до інфекції можна досягти неспецифічними загальнофізіологічними впливами (раціональне вітамінізоване харчування, фізкультура, загартовування, інші заходи – адаптогени, лазерне й ультрафіолетове опромінення тощо). Проте вирішальне значення має специфічний імунітет. Він виробляється природно (після перенесеної інфекційної хвороби) або може бути створений шляхом штучної імунізації. У свою чергу, штучний імунітет буває активним (після вакцинації) і пасивним (після введення імунної сироватки чи імуноглобуліну). Застосовують також специфічні бактеріофаги.

Профілактичні щеплення можуть здійснюватися: планово (для усього населення відповідно до віку, незалежно від місцевої епідемічної обстановки); позапланово (при загрозі занесення інфекційних хвороб), виходячи з епідеміологічної небезпеки деяких професій (вакцинація мисливців, промисловиків, геологів проти кліщового енцефаліту, чуми і туляремії); екстрено (активно-пасивна імунізація проти сказу, правця після травми, у випадку епідемій грипу, дифтерії).

Нормативною базою для здійснення вакцинації в Україні є Наказ МОЗ від 31 жовтня 2000 р. за № 276 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні». Згідно з календарем, передбачена вакцинація дітей проти гепатиту В (а також медичних працівників, які професійно контактують з кров'ю, її препаратами та здійснюють парентеральні маніпуляції), туберкульозу, дифтерії, кашлюку, правця, поліомієліту, кору, краснухи (передусім дівчата), паротиту (передусім хлопці). Живі вакцини (проти поліомієліту та туберкульозу) у ВІЛ-інфікованих дітей без клінічних проявів СНІДу та зі слабковираженими або помірними клінічними симптомами ВІЛ-інфекції не використовуються. Діти з діагнозом СНІДу не вакцинуються взагалі.

Останнім часом в Україні посилюється негативний вплив ряду факторів на опірність населення до інфекційних хвороб. Зокрема, уваги потребують:

- збільшення частки людей з імунодефіцитом;

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- постаріння населення;
- нестача коштів на імунізацію;
- часті необґрунтовані або малообґрунтовані порушення календаря щеплень.

Хоча сучасні вакцини з кожним роком удосконалюються, на жаль, вони не можуть бути абсолютно безпечними. Щеплення супроводжується складним біологічним процесом в організмі людини і завершується виробленням імунного захисту від конкретної хвороби. Більшість щеплень минає без патологічних проявів, проте неможливо повністю запобігти ризику розвитку побічних реакцій у щепленої особи.

У зарубіжній літературі наводиться немало даних про евентуальні вади штучної імунізації. Так, в Албанії після імунізації живою поліомієлітною вакциною, отриманою з культури тканини нирок мавпи, відразу після щеплення різко зросло число хворих на поліомієліт, у тому числі зі смертельними випадками. Якщо ж на поліомієліт захворюють природним шляхом, то в 98 % випадків він перебігає подібно до грипу, дуже тяжкі, паралітичні форми виникають рідко. Доведено, що пасажі вакцинного штаму через неімунний людський організм можуть супроводжуватись відновленням патогенних властивостей деяких клонів вірусу.

Вакцини, які готуються на тканині нирок зелених мавп, можуть містити вірус, який після щеплення людини її організм вже не покидає. В експериментальних тварин цей вірус спричинює виникнення лейкозу. На щастя, подібного в щеплених осіб не встановлено.

Можна виділити такі доведені та гіпотетичні недоліки імунізації:

- пригнічення імунної системи;
- алергічні реакції;
- зараження ослабленим (вакциним) мікроорганізмом;
- зараження мікробами-супутниками імунних препаратів;
- загострення наявних патологічних процесів;
- обмін генетичним матеріалом між екзогенними і ендогенними вірусами;
- виникнення нових хвороб (онкологічних, інфекційних).

У зв'язку з наведеними даними, ВООЗ безпеку імунізації населення визнала пріоритетним напрямком на найближчі роки.

Імунізація буде ефективною лише в разі суворого дотримання строків виконання щеплень, пра-

вильного дозування препаратів, повного і своєчасного охоплення щепленнями усіх груп людей, що підлягають цьому. Імунний прошарок (частка осіб, які несприйнятливі до певної інфекційної хвороби) повинен скласти, за різними даними, від 80 до 95 %. Перевага надається синтетичним вакцинним препаратам, бо вони позбавлені небезпеки контамінації супровідними вірусами.

Кінцевою метою є ліквідація інфекційної хвороби, що передбачає знищення її збудника як біологічного виду на Земній кулі.

Усі керовані інфекції умовно можна розділити на дві групи:

- недуги, проти яких вдалось створити високоефективні заходи імунопрофілактики;
- інфекції, щодо яких застосовують інші профілактичні заходи, головним чином санітарно-гігієнічні.

Світовий досвід стверджує, що за допомогою штучної імунізації населення можна досягти різкого зниження інфекційної захворюваності, аж до ліквідації окремих інфекцій. Це стосується переважно антропонозів, що належать до інфекцій дихальних шляхів. Вражаючим досягненням була планетарна ліквідація такої особливо небезпечної інфекції, як натуральна віспа. Сталось це в 1977 р. завдяки попередній багаторічній плановій вакцинації всього населення під егідою ВООЗ. Деякі інші хвороби вдалось ліквідувати на території окремих держав (наприклад, поліомієліт).

Боротьба з керованими інфекціями часто характеризується перемінним успіхом. Так, ще в 1922 р. Гастон Рамон отримав дифтерійний анатоксин, завдяки чому стало можливим проведення масової активної імунізації проти дифтерії. На цьому шляху багато розвинених країн досягло вагомого успіху, стійкого зниження захворюваності до поодиноких випадків. Показник захворюваності на дифтерію в Україні в 70-ті роки не перевищував 0,05 на 100 тис. населення. Але зниження обсягу імунізації дітей і дорослих та деякі інші чинники в наступні роки призвели до епідемії дифтерії. В 1995 р. показник захворюваності зріс до рекордної відмітки – 10,2 на 100 тис. населення. Відновлення суцільної імунізації дало змогу знову знизити рівень захворюваності, але говорити про повне припинення епідемії, мабуть, завчасно.

До інфекцій, керованих санітарно-гігієнічними заходами, зокрема, належать антропонози з фекально-оральним механізмом передачі. Як вже зазначалось, суттєве поліпшення санітарної культури населення і виробництва, високий життєвий

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

рівень людей у багатьох країнах дали змогу різко знизити рівень захворюваності на гострі кишкові інфекції (наприклад, черевний тиф і шигельоз). Однак у цих же країнах спостерігається стійка тенденція до росту захворюваності на сальмонельоз, пов'язана з такими об'єктивними причинами, як інтенсифікація тваринництва, централізація виробництва харчових продуктів, широке використання напівфабрикатів тощо.

У зв'язку з можливістю аварій на епідеміологічно значущих підприємствах та активізацією біотероризму може зрости захворюваність на деякі керовані інфекції, що в певній країні довгий час не виявлялись. Так, 1979 р. у Свердловську (Росія) внаслідок аварії на секретному підприємстві з виготовлення біологічної зброї на сибірку захворіли сотні мирних мешканців. Лікарі відзначали велику кількість хворих на легеневу форму цієї недуги, а також нетиповий, злоякісний і швидко прогресуючий перебіг. У 2001 р. у США була здійснена біотерористична акція, внаслідок якої на сибірку захворіло 23 людини, з них 5 померли. Промовистим є факт, що за останні 100 років у США було зареєстровано тільки 19 хворих на сибірку, останній – 25 років тому. Аби протидіяти так званому «поштовому біотероризму», урядом цієї країни було виділено 1 млрд доларів для оснащення поштових відділень спеціальними пристроями, які шляхом радіоактивного опромінення дезінфікують поштові посилки. Цікаво, що після перших випадків захворювань на сибірку всім поштовим службовцям пропонували антибіотико-профілактику.

Відомо також, що у вересні 1984 р. релігійна секта «Радж Ніша», аби захопити владу в Далласі, вирішила обмежити кількість виборців, заразивши їх сальмонелами. У місцевих ресторанах біотерористи виливали вміст флакончиків зі збудником у ємності з їжею для клієнтів. У результаті за недужало більше 300 людей.

Значним досягненням США стало уможливлення керування ВІЛ-інфекцією завдяки інтенсивній санітарно-освітній роботі серед населення і жорсткому контролю за медичними шляхами поширення вірусу. У той же час, у більшості країн ВІЛ-інфекція набула пандемічного поширення і зупинити приріст захворюваності не вдається. Так,

останнім часом Україна за темпами росту кількості ВІЛ-інфікованих займає ганебне провідне місце у Східній Європі, разом з Російською Федерацією та Білоруссю.

Прискіпливе вивчення причин, які обумовили швидкий розвиток епідемії ВІЛ-СНІДу на теренах України, дало змогу дійти висновку, що важливу роль відіграють соціально-економічні передумови, які сприяють негативним проявам у суспільстві, передусім росту наркоманії, комерційного сексу, хвороб, що передаються статевим шляхом. До цього слід додати кризовий стан економіки, глибокі деформації в житті суспільства, падіння моралі, міграційні процеси та пов'язане з ними погіршення стану здоров'я населення. Усе сказане обґрунтовує невтішний прогноз розвитку епідемії на найближчі роки.

Зачислення конкретної інфекційної хвороби до керованих інфекцій становить практичну цінність, бо спонукає уряд і санітарно-епідеміологічну службу до здійснення конкретних високоефективних заходів, спрямованих на зменшення інтенсивності епідемічного процесу та зниження рівня захворюваності.

Пасивна позиція в цій важливій справі може свідчити про нехтування поведірками суспільства досягненнями науки або неусвідомлення доцільності скористатись ними для загального блага. Звичайно, можна зіслатись на нестачу коштів для реалізації профілактичного заходу, але історичний досвід засвідчує, що зволікання веде до ще більших витрат і втрат. На жаль, людство та окремі країни перебувають на такому рівні свого розвитку, який не завжди спонукає до раціонального розподілу державного бюджету.

### СкNTEMPкRARY NкTІkN кF MANAGER INFECTІkNS

М.А. Andreychyn

*SUMMARY. It has been analysed the management of epidemic process at infectious diseases, against which were developed highly-effective scientifically substantiated preventive measures. Factors of significant influence upon the morbidity in Ukraine were determined and proposals concerning its prevention were made.*

В.П. Малий, Т.І. Лядова

## ДИНАМІКАГОСТРОФАЗОВИХПОКАЗНИКІВІ МЕТАБОЛІЗМУОКСИДУАЗОТУУХВОРИХНАГОСТРИЙ ГЕПАТИТВ

Харківська медична академія післядипломної освіти

*Наведені результати дослідження динаміки рівня С-реактивного білка (СРБ) і оксиду азоту (NO) у хворих на гострий гепатит В (ГГВ). Виявлено розбіжність показників у групах хворих з різним перебігом хвороби. Отримані дані демонструють адекватну імунну відповідь і можуть використовуватися як допоміжний критерій для оцінки ступеня тяжкості хвороби.*

На сучасному етапі серед різноманітних ендогенних механізмів імунної регуляції особливу увагу привертає цитокінова регуляторна мережа, яка забезпечує взаємозв'язок між різними типами імунних клітин. Роль цих медіаторів запалення в патогенезі гострого ушкодження печінки вивчається з початку 90-х років.

Уявлення про запалення як про системний процес, який завжди індукує комплекс відповідних реакцій на рівні макроорганізму навіть при наявності чіткого вогнища запалення, в багатьох випадках пов'язано з відкриттям білків гострої фази, до яких відносять СРБ, церулоплазмін, фібриноген, протромбін, плазміноген, гаптоглобін, феротин, сироватковий попередник амілоїду А, імуноглобуліни й ін. Синтез цих білків, який активується під дією прозапальних цитокінів, є універсальною захисною реакцією, що спостерігається не тільки при інфекційних процесах, але й при травмах, великих опіках та інтоксикаціях [1].

Представником родини пентраксинів, який набув найбільше застосування в клінічній практиці, є СРБ – пептид з молекулярною масою 115 кДа, який отримав свою назву через здатність взаємодіяти з полісахаридом С клітинної стінки пневмококів. Основною його функцією є модуляція розвитку запального процесу. СРБ здатний активувати комплемент за «класичним» шляхом, зв'язуючи з C1q-субодиницею C1-фракції, залучати у вогнище запалення моноцити, крім того, ви-

являти прокоагулянтну активність. З впровадженням у практику методів кількісного визначення СРБ цей показник став застосовуватися як один з найбільш достовірних маркерів запалення різноманітної етіології.

Крім цього, зараз приділяється велика увага ролі оксиду азоту (NO) у розвитку механізмів ушкодження печінки. Терміном NO позначається відновлена форма монооксиду азоту, яка є вільним радикалом з періодом напіврозпаду від 2 до 30 с. Ця короткоживуча лабільна молекула може стабілізуватися, що дозволяє їй виконувати не тільки автокринні, але й паракринні функції. Дослідження показали, що NO в організмі має широкий спектр дії. Встановлено, що NO постійно синтезується під впливом ферменту NO-синтази (NOS). Активація цього ферменту здійснюється в присутності відповідних ко-факторів і простеринних груп. Вивчено декілька ізоформ NOS, що розподіляються на конститутивні (с-NOS) й індукцйельні (і-NOS) [2-4].

С-NOS виробляється в ендотеліальних клітинах судин. Під її впливом синтезується NO у постійному режимі й у невеликих концентраціях. І-NOS утворюється в гладких м'язах, гепатоцитах, клітинах кишкового епітелію і моноцитарно-макрофagalьної системи; і-NOS починає виробляти NO після індукції бактерійними ліпополісахаридами (ЛПС) або цитокінами – інтерлейкіном-6 (ІЛ-6), інтерлейкіном-1β (ІЛ-1β), фактором некрозу пухлин-α (ФНП-α) та γ-інтерфероном.

Доведено роль ІЛ-1β та ФНП-α в активації і-NOS безпосередньо в гепатоцитах людини. При взаємодії цих цитокінів з гепатоцитами відбувається посилення продукції і-NOS, що веде до підвищення концентрації нітроксид-радикалу в гепатоциті. Роль інших цитокінів в активації і-NOS у гепатоцитах переконливо не доведена, хоча є окремі повідомлення про вплив ІЛ-6 на і-NOS печінкових клітин, за продукцію якого також відпо-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

відають активовані Купферовські клітини печінки. Ряд цитокінів, таких як ІЛ-4 та ІЛ-8, мають супресорний ефект щодо індукції і-NOS та індукційного синтезу оксиду азоту в печінці.

Як відомо, в патогенезі розвитку інтоксикаційного синдрому у хворих на ГГВ велику роль відіграють купферовські клітини – основні макрофаги печінки. Саме в них відбувається ендотокс і руйнування чужорідних антигенів. Після контакту з антигенами купферовські клітини починають синтезувати прозапальні цитокіни (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ), які є регуляторами інтенсивності запальних та імунних реакцій. Інші медіатори запалення, такі як ейкозаноїди, вільні радикали, оксид азоту й активні форми кисню, також звільняються Купферовськими клітинами, що посилює ушкодження гепатоцитів. Деякі автори вважають, що чужорідні антигени і ЛПС бактерійної стінки збільшують синтез стероїдних гормонів у надниркових залозах, які потенціюють гепатотропний вплив ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  [5].

При вивченні патогенетичної ролі прозапальних цитокінів була доведена їх активна участь у модуляції нітросидергідного обміну в печінці. Відомо, що при вірусному гепатиті у відповідь на дію ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  клітини Купфера й самі гепатоцити збільшують об'єм продукції і-NOS і, як наслідок цього, змінюються активність і характер нітросидергідного впливу на печінку [6]. Так, гіперпродукція NO при вірусному ураженні печінки прямо пригнічує життєво важливі ферменти в клітинах цього органу (НАДН-убіхіноноксидоредуктазу й ін.) і бере участь у деградації ДНК-лігази, необхідної для відновлення цілісності геному гепатоциту, тим самим викликаючи його загибель [7].

Таким чином, індукція гострофазових показників і NO в печінці при ГГВ є багатовимірним процесом зі складним рівнем регуляції, механізми якого ще недостатньо вивчені. Внаслідок цього з'ясування функціональної ролі молекули NO у життєдіяльності гепатоцитів та інших клітин печінки є особливо актуальним. У зв'язку з широким діапазоном дії NO і недостатнім вивченням цього показника у хворих на гостру HBV-інфекцію, метою дослідження було вивчення рівнів NO і СРБ у динаміці недуги.

### Матеріали і методи

Обстежено 40 хворих на ГГВ віком від 15 до 55 років, серед них чоловіків було 22, жінок – 18. Діагноз встановлювали на підставі клініко-епідеміологічних даних і лабораторно –

виявлення HBsAg, анти-HBcore IgM за допомогою ІФА і ДНК HBV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Матеріалом для дослідження була сироватка крові хворих на ГГВ, отримана в період розпаду захворювання (І період) і відносної клініко-лабораторної ремісії (ІІ період).

Для визначення СРБ використовували діагностичні тест-системи «Ольвекс Діагностикум» (Санкт-Петербург); рівень нітритів в сироватці крові визначали спектрофотометрично, методом Гріса-Ілосвая з сульфонамідом і 1-нафтилетилендіаміндігідрохлоридом.

Групу контролю склали 10 практично здорових осіб віком від 18 до 35 років.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програми «Statistica 5.1 for Windows».

Було виділено 2 групи пацієнтів: 1-у групу склали хворі на ГГВ з легким ступенем – 21 (52,5 %), 2-у групу – хворі із середньотяжким ступенем – 19 (47,5 %).

### Результати досліджень та їх обговорення

ГГВ починався з продромального періоду, тривалість якого складала в середньому ( $11,0 \pm 0,6$ ) доби. У 55,5 % випадків цей період перебігав за змішаним варіантом (артралгічний + астеновегетативний), рідше – за диспепсичним (у 25,9 %). Астеновегетативний варіант спостерігали в 14,8 % випадків, рідко реєстрували грипоподібний варіант.

Жовтяничний період характеризувався погіршенням загального стану хворих з наростанням нездужання, диспепсичними порушеннями, збільшенням печінки і нерідко селезінки. Жовтяве забарвлення шкіри і склер було в усіх. Якщо у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості хвороби зниження апетиту відзначалося в 65,3 % випадків, то у хворих з легким ступенем апетит знижувався в 28,5 % випадків. Нудота при середньотяжкому ГГВ траплялася в 73 % випадків, при легкому – у 42,8 %. Важкість в епігастрії турбувала хворих відповідно в 69,2 і 46,4 % випадків, а свербіння шкіри – в 27,0 і 7,1 % випадків.

При дослідженні біохімічних тестів у хворих із середнім ступенем тяжкості рівень загального білірубіну досягав у середньому ( $181,3 \pm 9,0$ ) мкмоль/л, прямого білірубіну – ( $87,6 \pm 8,5$ ), при легкому ступені – ( $85,6 \pm 12,3$ ) і ( $41,6 \pm 5,6$ ) мкмоль/л відповідно. Показники активності АлАТ у період розпаду хвороби складали в середньому ( $15,0 \pm 2,9$ ) ммоль/(лхгод) у хворих із середнім ступенем тяжкості і ( $6,7 \pm 1,3$ ) – з легким.

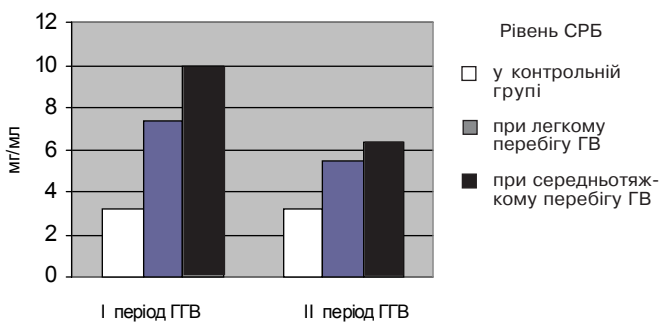
У більшості пацієнтів показники «червоної крові» були в межах фізіологічної норми. Загальна кількість

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

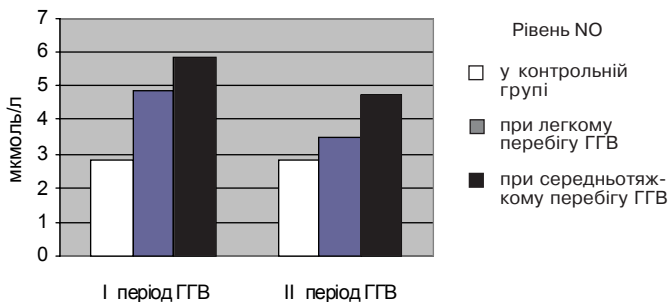
лейкоцитів складала в середньому 5,7 Г/л, часто відзначався лімфо- і моноцитоз, зниження ШОЕ до 2-3 мм/год. Виявлені відхилення периферичної крові в гострому періоді хвороби на момент виписки зі стаціонару цілком зникали.

При дослідженні сечі в 37,2 % хворих у гострому періоді недуги виявляли сліди білка, гіалінові, а при середньотяжкому ступеню – і зернисті циліндри. Усі вищеописані зміни зникали в міру зменшення інтоксикації і нормалізації рівня білірубіну. Хворі в період лікування одержували базисну, патогенетичну і симптоматичну терапію.

Динаміка СРБ і NO залежно від періоду захворювання і його тяжкості наведена на малюнках 1 і 2.



Мал. 1. Динаміка рівнів СРБ у різні періоди ГГВ.



Мал. 2. Динаміка рівнів NO у різні періоди ГГВ.

Отримані дані динаміки рівнів СРБ і NO у хворих на ГГВ відображають адекватну імунну відповідь на пошкодження клітин печінки вірусної етіології.

У процесі дослідження динаміки сироваткових рівнів СРБ у розпал захворювання були отримані наступні результати: у хворих з легким ступенем тяжкості рівень СРБ становив  $(7,38 \pm 1,75)$  мг/мл ( $P < 0,05$ ), із середнім – був вище і становив  $(10,00 \pm 1,86)$  мг/мл ( $P < 0,05$ ). У період відносної клініко-лабораторної ремісії ці значення знижувалися до  $(5,50 \pm 0,94)$  і  $(6,40 \pm 0,58)$  мг/мл ( $P > 0,05$ ) відповідно.

Сироваткові рівні NO на висоті інтоксикаційного синдрому у хворих 1-ї групи становили  $(4,83 \pm 1,27)$  ( $P < 0,05$ ) і  $(5,85 \pm 1,34)$  мкмоль/л ( $P < 0,05$ ) – у хворих 2-ї групи, при нормі  $(2,83 \pm 0,25)$  мкмоль/л. У період відносної клініко-лабораторної ремісії сироватковий рівень NO досягав  $(3,48 \pm 0,86)$  ( $P > 0,05$ ) і  $(4,75 \pm 1,24)$  мкмоль/л ( $P > 0,05$ ) відповідно.

Подібна динаміка рівнів СРБ і NO у сироватці крові хворих на ГГВ не випадкова, оскільки СРБ виступає не тільки як маркер запалення, але й як один з протизапальних агентів. СРБ активує систему комплементу, яка, будучи протеолітичною системою, крім участі в руйнуванні вірусів і бактерій за допомогою утворення мембраноатакуючого комплексу, генерує локальне запалення.

Крім того відомо, що у патогенезі ГГВ під впливом ендотеліальної й індукційної NO-синтази, виділення якої стимулюється ФНП- $\alpha$  і ІФН- $\gamma$ , відбувається утворення NO-реактивних метаболітів з L-аргініну. У той же час одночасно синтезований макрофагами ІЛ-10 виступає як інгібітор NO-синтази. Синтез NO у макрофагах відбувається таким чином: під час взаємодії з антигеном макрофаг продукує ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ , що стимулюють природні кілери, які синтезують ІФН- $\gamma$ . Одночасна присутність ІФН- $\gamma$  і ФНП- $\alpha$  у культурі макрофагів потрібна для активації NO-синтази. Цей процес синтезу NO є постійно функціонуючим при нескомпрометованому імунітеті, а також при первинній стадії імунної відповіді макроорганізму на інфекцію.

Достовірним є той факт, що досліджувані гострофазові показники значно відрізнялися у групах хворих з різним ступенем тяжкості недуги. Отримані дані й результати спостереження за динамікою СРБ і NO при ГГВ можуть служити додатковим критерієм оцінки ступеня тяжкості та прогнозу захворювання.

### Висновки

1. У хворих на ГГВ прозапальними цитокінами індукуються гострофазові чинники (СРБ і NO), підвищення яких відповідає тяжкості інфекційного процесу та його активності.

2. Визначення концентрації СРБ і NO може служити додатковим критерієм для прогнозування наслідків недуги.

### Література

1. Козловская Л., Фомин В. Белки острой фазы // Врач. – 2002. – № 9. – С. 29-30.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Ратникова Л.И., Мельников И.В. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 6. – С. 50-54.
3. Киселик І.О. Метаболізм оксиду азоту та вірусні гепатити. Патогенетичні аспекти // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 42-46.
4. Хаценко О. Взаимодействие оксида азота и цитохрома Р-450 в печени // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 984-991.
5. Шейлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
6. Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // Терапевт. архив. – 1992. – № 3. – С. 150-155.
7. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 867-869.

© Рябоконь О.В., Колесник Ю.М., 2003  
УДК 616.36-002-022.6:616.839

**О.В. Рябоконь, Ю.М. Колесник**

## ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ РИТМУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Запорізький державний медичний університет

*Проведено дослідження варіабельності ритму серця (ВРС) у 37 хворих на хронічний гепатит (ХГ) С з морфологічною верифікацією діагнозу. Виявлено зниження ВРС, що пов'язано з дисбалансом симпатичної та парасимпатичної активності. У хворих на ХГС з тяжким фіброзом і трансформацією в цироз відзначене достовірне зниження потужності ВРС у всіх ділянках спектру порівняно з показниками хворих зі слабким і помірним фіброзом печінки.*

Актуальність вивчення гепатиту С пов'язана з широким розповсюдженням цієї інфекції, високим ризиком хронізації процесу, відсутністю засобів специфічної профілактики і недостатньою ефективністю терапії. Вірусне ураження печінки в умовах хронічного перебігу супроводжується посиленням процесів фіброзування, що може призводити до незворотних порушень структури й функції печінки з трансформацією в цироз печінки і гепатоцелюлярну карциному [1]. Багато питань патогенезу HCV-інфекції й досі залишаються до кінця не вивченими. Проникнення вірусу в клітини макроорганізму – це в першу чергу «сигнал небезпеки» [2], що приводить у стан готов-

## DYNAMICS OF ACUTE-PHASE INDICES OF NITRIC OXIDE METABOLISM IN PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS B

V.P. Maly, T.I. Liadova

*SUMMARY. In the article the results of investigations of the dynamics of C-reactive protein (CRP) and of nitric oxide (NO) in patients with acute hepatitis B are submitted. Difference of CRP and NO levels in groups with different disease course is revealed. New data concerning immune response can be used as auxiliary criterium for evaluation of the degree of disease severity.*

ності адаптивні механізми, спрямовані на елімінацію вірусу. Неспецифічною основою всіх адаптивних реакцій є зміни енергетичного обміну, що визначає подальший ланцюг регуляторних метаболічних і структурних змін в організмі. Енергетичні та метаболічні зрушення відображаються у змінах нейровегетативної регуляції і визначають характер адаптивних реакцій, від яких багато в чому залежать тяжкості й вислід захворювання [3, 4]. З огляду на значення вегетативної нервової системи у формуванні адаптивних реакцій організму становить інтерес вивчення стану різних її відділів у хворих на хронічний гепатит С (ХГС).

Мета роботи – вивчити тимчасові та спектральні параметри варіабельності ритму серця у хворих на ХГС методом комп'ютерної кардіоінтервалографії залежно від ступеня фіброзу печінки.

### Матеріали і методи

Досліджувану групу склали 37 пацієнтів гепатологічного центру обласної інфекційної клінічної лікарні м. Запоріжжя віком від 17 до 54 років. Чоловіків було 27, жінок – 10. ХГС

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

діагностували на підставі клініко-епідеміологічних даних і біохімічних показників стану печінки. Тривалість хвороби становила від 1 до 7 років. Етіологічно діагноз підтверджений кількарізним виявленням у сироватці крові антитіл до вірусу гепатиту С (анти-HCVcor IgM і анти-HCV IgG) методом імуноферментного аналізу і RNA HCV методом полімеразної ланцюгової реакції. Маркери гепатитів В (HBsAg, HBeAg, анти-HBcor IgM, DNA HBV) і А (анти-HAV IgM) у крові пацієнтів були відсутні. Крім того, у всіх хворих діагноз підтверджено морфологічним дослідженням гепатобіоптатів. Тканину печінки отримували шляхом черезшкірної пункційної біопсії. Гістологічне дослідження гепатобіоптатів проведено завідувачем кафедри патанатомії ЗДМУ професором В.О. Туманським. При визначенні діагнозу ХГС користувалися класифікацією хронічних гепатитів (Лос-Анжелес, 1994) [5]. Залежно від стадії процесу, за даними морфологічного дослідження гепатобіоптатів, хворі були розділені на дві групи: 1-а – зі слабким і помірним фіброзом (28 пацієнтів); 2-а – з тяжким фіброзом і трансформацією в цироз печінки (9).

Методом, що дозволяє оцінити стан вегетативної нервової системи, була обрана комп'ютерна кардіоінтервалографія. На даний час кількісними маркерами вегетативної регуляції є аналіз варіабельності ритму серця (BPC). Стандарти використання в клінічній практиці BPC розроблені робочою групою Європейського товариства кардіології і Північноамериканського товариства кардіостимуляції й електрофізіології [6].

Дослідження BPC методом комп'ютерної кардіоінтервалографії проводили з використанням електрокардіографічної діагностичної системи CardioLab-2000 за стандартною методикою. Програма реєстрації, збереження, аналізу й інтерпретації параметрів серцевого ритму CardioLab-2000 працює в середовищі операційної системи Windows 98 і дозволяє здійснювати детальний статистичний і спектральний аналіз характеристик BPC. Контрольну групу склали 70 практично здорових осіб. Аналізували наступні характеристики BPC.

### I. Тимчасові показники:

- sdRR, мс – середньоквадратична девіація R-R інтервалів;
- rMSSD, мс – корінь квадратний із середнього значення суми квадратів різниці між сусідніми R-R інтервалами;
- pNN50, % – відсоток сусідніх R-R інтервалів, що відрізняються один від одного більш ніж на 50 мс;
- HRVTi – трикутний індекс варіабельності серцевого ритму. Це відношення висоти розподілу R-R інтервалів у точці та до ширини основи.

### II. Спектральні параметри:

- Total power, мс<sup>2</sup> – дисперсія R-R інтервалів на всьому сегменті 0,000-0,400 Гц;
- VLF, мс<sup>2</sup> – потужність у діапазоні VLF 0,003-0,040 Гц;
- LF, мс<sup>2</sup> – потужність у діапазоні LF 0,040-0,150 Гц;
- HF, мс<sup>2</sup> – потужність у діапазоні HF 0,150-0,400 Гц;
- LF norm %, HF norm % – відносні показники, що відоб-

ражають внесок кожного спектрального компонента у спектр нейрогуморальної регуляції;

- LF/HF – індекс вегетативного балансу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програми «Excel». Вірогідність результатів оцінювали за допомогою критерію Стюдента.

## Результати досліджень та їх обговорення

У результаті досліджень виявлено, що у хворих на ХГС, як зі слабким і помірним фіброзом, так і з тяжким фіброзом і трансформацією в цироз печінки, тимчасові показники BPC, вірогідно, знижені порівняно з особами контрольної групи. Так, у хворих обох клінічних груп, вірогідно, знижені тимчасові параметри, що відображають сумарну потужність BPC (sdRR, HRVTi), а також характеризують високочастотний компонент BPC (rMSSD). Зниження pNN50, що відображає парасимпатичну активність, було достовірним порівняно з групою контролю тільки у хворих на ХГС з тяжким фіброзом і трансформацією в цироз печінки й мало тенденцію до зниження у хворих на ХГС зі слабким і помірним фіброзом печінки (табл. 1).

Порівняння отриманих результатів тимчасових показників кардіоінтервалографії показало, що у хворих на ХГС з тяжким фіброзом печінки і переходом у цироз усі згадані параметри були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів 1-ї групи. Так, у пацієнтів 2-ї групи sdRR був знижений від норми на 42,0 %, rMSSD – на 47,8 %, pNN50 – на 68,9 %, HRVTi – на 43,2 %, в осіб 1-ї групи – на 15,9, 18,6, 20,6 і 26,1 % відповідно (мал. 1).

Спектральний аналіз виявив у хворих на ХГС як зі слабким і помірним фіброзом печінки, так і з тяжким фіброзом й переходом у цироз достовірне зниження загальної потужності *Total power*, а також зменшення потужності коливань ритму серця в ділянках спектру низькочастотних коливань LF, що відображають насамперед симпатичну активність, і високочастотних коливань HF, що відображають парасимпатичну активність. Найзначніші зміни цих параметрів BPC було зареєстровано у хворих на ХГС 2-ї групи, що були, вірогідно, нижчими не тільки порівняно з контролем, але й з параметрами осіб 1-ї групи. Так, у пацієнтів з тяжким фіброзом печінки й трансформацією в цироз *Total power* була знижена на 64,9 % від норми, LF – на 73,8 %, HF – на 73,7 % проти зниження цих показників у хворих 1-ї групи на 30,5, 42,2 і 23,9 % відповідно.

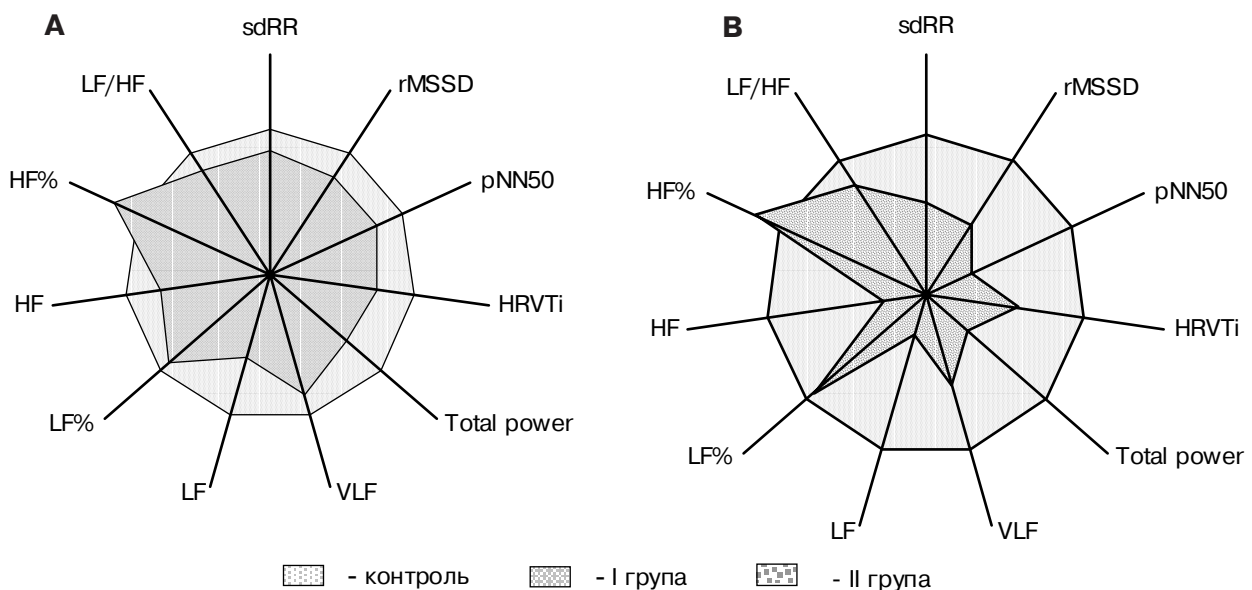
# ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники варіабельності ритму серця у хворих на ХГС

| Показник                     | Контроль, n=70 | Хворі на ХГС                |                              |
|------------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|
|                              |                | 1-а група, n=28             | 2-а група, n=9               |
| Тимчасові параметри ВРС      |                |                             |                              |
| sdRR, мс                     | 48,57±2,10     | 40,85±2,99 <sup>*</sup>     | 28,16±3,57 <sup>* #</sup>    |
| rMSSD, мс                    | 43,38±2,57     | 35,31±2,38 <sup>*</sup>     | 22,66±3,82 <sup>* #</sup>    |
| pNN50, %                     | 22,10±1,16     | 17,54±2,91                  | 6,88±3,66 <sup>* #</sup>     |
| HRVTi                        | 8,85±0,27      | 6,54±0,44 <sup>*</sup>      | 5,03±0,57 <sup>* #</sup>     |
| Спектральні параметри ВРС    |                |                             |                              |
| Total power, мс <sup>2</sup> | 2624,04±139,47 | 1824,00±133,56 <sup>*</sup> | 919,56±189,97 <sup>* #</sup> |
| VLF, мс <sup>2</sup>         | 785,77±45,71   | 658,57±59,93                | 463,33±72,71 <sup>* #</sup>  |
| LF, мс <sup>2</sup>          | 864,87±40,07   | 500,19±57,18 <sup>*</sup>   | 226,22±73,73 <sup>* #</sup>  |
| LF norm, %                   | 52,46±1,78     | 48,23±2,52                  | 48,55±3,23                   |
| HF, мс <sup>2</sup>          | 832,06±56,64   | 632,79±68,83 <sup>*</sup>   | 218,33±74,65 <sup>* #</sup>  |
| HF norm, %                   | 42,37±1,77     | 49,76±2,37 <sup>*</sup>     | 49,00±2,67 <sup>*</sup>      |
| LF/HF                        | 1,51±0,11      | 1,28±0,14                   | 1,26±0,21                    |

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно з контролем; # – порівняно з показниками 1-ї групи.



Мал. 1. Показники ВРС у хворих на ХГС (А – хворі зі слабким і помірним фіброзом печінки; В – з тяжким фіброзом і переходом у цирроз).

Зниження потужності коливань ритму серця в спектрі дуже низьких частот, пов'язаних з гуморальними системами, було достовірним тільки у хворих на ХГС 2-ї групи при тенденції до зниження цього параметра у хворих 1-ї групи порівняно з контролем. Значне зменшення потужності коливань ритму серця в спектрі низькочастотних коливань при менш значному зниженні у високочастотному спектрі свідчить про зменшення як симпатичних, так і парасимпатичних впливів на серце переважно за рахунок симпатичних, що підтверджує зниження індексу вегетативного балансу LF/HF порівняно з контролем на 15,2 % у хворих 1-ї групи і на 16,6 % у пацієнтів 2-ї групи. Зрушення вегетативного балансу у бік парасимпатичних впливів підтверджує й аналіз відносних

стотному спектрі свідчить про зменшення як симпатичних, так і парасимпатичних впливів на серце переважно за рахунок симпатичних, що підтверджує зниження індексу вегетативного балансу LF/HF порівняно з контролем на 15,2 % у хворих 1-ї групи і на 16,6 % у пацієнтів 2-ї групи. Зрушення вегетативного балансу у бік парасимпатичних впливів підтверджує й аналіз відносних

показників, що відображають внесок кожного спектрального компонента у спектр нейрогуморальної регуляції: тенденція до зменшення LF *norm* % при достовірному збільшенні частки парасимпатичних впливів HF *norm* % у хворих на ХГС обох клінічних груп порівняно з контролем.

Відповідно до сучасних даних, ВРС розглядається як міра запасів енергії регуляторних систем організму, їх стійкості до екстремальних факторів, балансу в галузях регуляції, якості забезпечення цими системами захисних і компенсаторно-приспосувальних процесів, ресурсів для видужання при хворобах й ризику катастрофічних порушень здоров'я, аж до раптової смерті. У численних дослідженнях [7-9] показано, що чим вища ВРС (у певних межах), тим вищий рівень здоров'я, адаптаційні можливості й резерви організму. Виявлене в нашому дослідженні у хворих на хронічну форму HCV-інфекції зниження ВРС у поєднанні з вегетативним дисбалансом у бік парасимпатикотонії, на нашу думку, відображає зниження адаптаційних можливостей організму, а у хворих на ХГС з тяжким фіброзом і трансформацією в цироз печінки – їх виснаження, що сприяє збереженню й прогресуванню інфекційного процесу в організмі. Подібні думки висловлюють й інші автори. Недостатність симпатичного відділу ВНС у поєднанні з парасимпатичними зрушеннями відображає неадекватну відповідь організму на вірусну інфекцію і можуть розглядатися як причина затримки клінічного видужання [10].

Таким чином, зниження ВРС, виявлене у хворих на ХГС, відіграє, ймовірно, важливу роль у патогенезі цього захворювання. Зменшення загальної потужності серцевого спектру при порушенні пропорцій у потужностях регуляторних ланок відображають зниження адаптаційних можливостей організму хворих на ХГС. Значне зменшення ВРС у всіх досліджуваних ділянках потужності спектру хворих з тяжким фіброзом і трансформацією в цироз печінки свідчить про порушення вегетативного контролю та відображає виснаження резервів нейрогуморальної регуляції, що призводить до прогресування недуги.

### Висновки

1. У хворих на хронічний гепатит С, незалежно від ступеня фіброзу печінки, виявлено зниження варіабельності ритму серця, що поєднується з дисбалансом симпатичної та парасимпатичної активності.

2. У хворих на ХГС з тяжким фіброзом і трансформацією в цироз печінки виявлено достовірне зниження потужності ВРС у всіх ділянках спектру порівняно з показниками хворих зі слабким і помірним фіброзом печінки.

### Література

1. Фадєєнко Г.Д. Типи фіброзування як кінцеві реакції хронічних вірусних гепатитів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 55-61.
2. Matzinger P. Tolerance, danger and the extended family // Annu. Rev. Immunol. – 1994. – V. 12. – P. 991-1045.
3. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей и риск развития заболеваний. – М., 1997. – 124 с.
4. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М., 2000. – 188 с.
5. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М. Вирусные гепатиты. – С-Пб: ИКФ Фолиант, 1999. – 104 с.
6. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – V. 17. – P. 354-381.
7. Stefanelli T., Bergler Klein J., Globits A. Heart rate behaviour at different stages of congestive heart failure // Ibid. – 1992. – V. 13, N 7. – P. 902-907.
8. Murata K., Araki S., Yokoyama K. Autonomic neurotoxicity of alcohol assessed by heart rate variability // J. Auton. Nerv. Syst. – 1994. – V. 48, N 2. – P. 105-111.
9. De Meersman R.E. Heart rate variability and aerobic fitness // Am. Heart J. – 1993. – V. 125, N 3. – P. 726-731.
10. Василенко Е.П. Клинико-патогенетическое значение вегетативных нарушений при вирусном гепатите А у детей: Автореф. дис. ... к.м.н. – Киев, 1988. – 16 с.

### PARAMETERS OF HEART RHYTHM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

O.V. Ryabokon, Yu.M. Kolesnyk

**SUMMARY.** The research of HRV in 37 patients with HCV-infection with morphological verification of the diagnosis has been carried out. Decrease HRV combined with disbalance of sympathetic and parasympathetic activity is revealed. In patients with chronic hepatitis C with severe fibrosis and transformation into cirrhosis the authentic decrease of HRV capacity in all areas of a spectrum is marked in comparison with similar parameters of patients with minimum and moderate liver fibrosis.

**А.М. Бондаренко**

# ГЕПАТИТКУХВОРИХ, ЯКІВЖИВАЮТЬНАРКОТИКИ, – ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНАІНФЕКЦІЯ?

Міська інфекційна лікарня № 1, м. Кривий Ріг Дніпропетровської області

*Наведено дані про можливість внутрішньо-лікарняного зараження вірусом гепатиту D пацієнтів, які вживають наркотики парентерально. Показано, що суперінфекція вірусом гепатиту D у цих хворих має всі основні ознаки внутрішньолікарняної інфекції. Рекомендовано динамічний і максимально широкий спектр обстеження на маркери вірусних гепатитів хворих з парентеральними гепатитами, які вживають наркотики.*

За останні десятиріччя відкриті та вивчені збудники гепатитів В, С, D, E, G і цей список постійно поповнюється новими вірусами [1, 2]. Вивчені патогенез, епідеміологія та клінічні особливості парентеральних вірусних гепатитів. Однак і сьогодні ці знання далекі від повноти, а розвиток медичної науки дозволяє одержувати нові дані в проблемі вивчення вірусних гепатитів. Однією з особливостей парентеральних вірусних гепатитів є їх хвилеподібний перебіг [2, 3]. Як правило, більшість клініцистів пов'язує це явище з порушенням пацієнтами дієти, вживанням наркотиків, неадекватною терапією і рідше з особливостями перебігу цих захворювань. Досвід роботи показує, що більшість (60-80 %) серед дорослих пацієнтів з парентеральними гепатитами складають хворі, які вживають наркотики [4, 5]. У них найчастіше і відзначається хвилеподібний перебіг гепатитів, причину якого також часто пов'язують з вживанням «неякісних» наркотиків, а саме «сурогатів» опію. Крім цього, характерною рисою захворювань печінки у парентеральних наркоманів є перевага мікст-гепатитів над моноінфекцією [1, 4]. Саме часте супер- і коінфікування вірусами гепатитів осіб, які парентерально вживають наркотики, дозволяє припустити, що причиною хвилеподібного перебігу недуги і частішої повторної госпіталізації цих пацієнтів може бути саме суперінфекція. Тому метою дослідження було обґрунтування такого припущення.

## Матеріали і методи

Проаналізовано 150 історій хвороб пацієнтів з мікст-гепатитами, які вживали наркотики. Використані матеріали інфекційних клінік м. Дніпропетровська і м. Кривого Рогу за останні 8 років. Також протягом останніх 9 місяців проведений ретроспективний аналіз заморожених зразків сироватки крові від 60 хворих. Забір крові на маркери вірусних гепатитів у пацієнтів здійснювали при госпіталізації і в динаміці. У сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали HBsAg і антитіла класів IgM та IgG до HBsAg антигену вірусу гепатиту В (HBV), до антигенів core, NS<sub>3</sub>, NS<sub>4</sub>, NS<sub>5</sub> вірусу гепатиту С (HCV) та до антигенів дельта-вірусу (HDV) і вірусу гепатиту А (HAV). Ці дослідження проведені за допомогою імуноферментних наборів фірм «Вектор-Бест» та «Диагностические системы» (Росія) і «Діапроф» (Україна). Використані загальновідомі клінічні та біохімічні тести для вивчення пігментного й ферментативного гомеокінезу.

## Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз матеріалу показав, що тільки у 30 (20,0 %) зі 150 пацієнтів визначалися маркери гепатитів у динаміці і тільки у 23,3 % пацієнтів проведений повний спектр цього обстеження. Це пов'язано з тим, що сьогодні в умовах недостатнього фінансування державних клінік лабораторії лікарень рідко мають можливість визначати весь необхідний спектр маркерів вірусних гепатитів. Як правило, ці лабораторії використовують у роботі ті з тест-систем, що «є в наявності». Спектр дослідження маркерів в інфекційних клініках зараз залишається досить вузьким, а іноді може бути взагалі відсутній, що призводить до необхідності ретроспективної постановки достовірного діагнозу. Так, при ретроспективному обстеженні сироваток 60 хворих на парентеральні гепатити, яких не обстежили в стаціонарі, більш ніж у 33 % (20 осіб) були виявлені антитіла класу IgM до HDV – маркер реплікації вірусу дельта., після чого було також ретроспективно

змінено остаточний діагноз. Цікаво, що у 4 хворих (7,4 %), парентеральних споживачів наркотиків, діагноз суперінфекції HDV був виставлений при попередніх діагнозах «гепатит С та А». Таким чином, моно-інфекції С та А стали мікстами – В+С+D та В+С+D+A. Це ілюструє необхідність повного комплексного обстеження на наявність маркерів відомих гепатитів одразу при госпіталізації хворих на вірусні гепатити, а також у динаміці недуги (через 2-3 тижні або перед випискою), незалежно від негативних результатів попереднього обстеження.

Хвилеподібний перебіг мікст-гепатитів у пацієнтів, що вживали наркотики, відзначався в 40 % випадків (60 хворих). У 20 хворих мав місце мікст-гепатит В+С+D, у 13 – гепатит В+D і в 27 пацієнтів – В+С. Тривалість стаціонарного лікування цих осіб коливалася від 45 до 90 діб. У жодному з випадків повторне погіршення перебігу хвороби клініцисти не пов'язували з особливостями перебігу гепатитів і можливістю суперінфікування. У 46 пацієнтів причиною погіршення стану категорично вважалося вживання «сурогатів» опію, у 10 – синдром «скасування» глюкокортикоїдів і у 4 хворих – порушення дієти. З'ясувати, що ж дійсно було причиною розвитку мікст-гепатитів – супер- чи коінфікування, аналізуючи тільки дані історій хвороб, було практично неможливо. Повторне (після госпіталізації) дослідження на маркери гепатитів проведено тільки 10 хворим, у яких через 40-60 днів після госпіталізації були виявлені антитіла до антигену HDV. Після цього був змінений діагноз з мікст-гепатиту В+С на гепатит В+С+D. Тільки одному з цих 10 хворих було проведено дослідження на маркери дельта-інфекції при госпіталізації. У нього IgM до HDV первинно не були виявлені. Це наштовхнуло на думку, що в даному випадку мало місце суперінфікування HDV, можливо, в період стаціонарного лікування. Для цього було необхідно дослідити в динаміці сироватки останніх 9 пацієнтів на наявність антитіл класу IgM до HDV. Ретроспективно досліджено зразки сироватки цих хворих, відібрані при госпіталізації, та в динаміці хвороби, які збереглися у замороженому вигляді. ІФА не виявив наявності антитіл класу IgM до дельта-вірусу в зразках сироваток, відібраних при госпіталізації. Отже, в усіх 10 пацієнтів мало місце суперінфікування HDV. Тепер необхідно було з'ясувати час і шлях інфікування.

Відомо, що клінічні прояви парентеральних гепатитів у гострому періоді і при загостренні хронічної інфекції практично однотипні. Немає клінічних патогномонічних ознак, що дозволяють відрізнити один вірусний гепатит від іншого. Тому

можна з достатнім ступенем впевненості припустити, що хвилеподібний перебіг є проявом реплікації вірусів гепатиту при супер- або коінфікуванні, а не тільки особливістю перебігу моноінфекції.

Не виключено, що при супер- чи коінфікуванні вірусами парентеральних гепатитів двохвиловий перебіг мікст-гепатиту залежить від різної тривалості інкубаційного періоду для кожного з вірусів. Так, спочатку мають місце клінічні прояви гепатиту з коротким інкубаційним періодом, а потім розгортається клініка іншого гепатиту з довшим інкубаційним періодом. Можливо, причиною цього може бути й явище інтерференції вірусів у гепатоцитах. Так, пригнічення реплікації одного з вірусів при коінфекції відбувається доти, поки імунна система пацієнта не знизить реплікативну активність вірусу, який викликав клінічні прояви інфекції. Після цього вже «пригнічений» вірус має можливість до активної реплікації, що проявляється новим розвитком інфекційного процесу з клінікою другої «хвилі», обумовленої вже іншим вірусом.

Хвилеподібність перебігу можна пояснити і суперінфікуванням вірусами гепатитів уже в період клінічних проявів гепатитів. Але для повторного загострення захворювання в цьому випадку необхідною умовою є досить короткий для гепатотропних вірусів інкубаційний період, що не перевищує 30-40 днів. Цій умові з переліку вірусів парентеральних гепатитів відповідає саме HDV.

Прийнято вважати, що інкубаційний період при парентеральних вірусних гепатитах коливається від 50-60 діб до 6-8 міс. Однак інкубаційний період дельта-гепатиту при суперінфікуванні може скорочуватися до 30 діб, а IgM до HDV з'являються в сироватці пацієнта вже через 10 діб від початку захворювання [4]. При ретельному зборі анамнезу у пацієнтів, які вживають наркотики парентерально, було з'ясовано, що практично всі вони продовжували використовувати наркотики під час лікування у стаціонарі та нерідко мали статеві зв'язки з пацієнтами лікарні. Близько 30 % цих хворих використовували «чужі», промиті звичайною кип'яченою водою, шприци. У 6 пацієнтів з 10, в яких була діагностована HDV-суперінфекція, ретельний збір анамнезу дозволив виявити використання ними шприців, що вже були використані раніше хворими, інфікованими дельта-вірусом. Інші 4 пацієнти не заперечували можливість застосування «чужих» шприців або забір наркотика з флакону, яким вже користувалися інші пацієнти гепатитного відділення. Статевий шлях передачі суперінфекції у цих хворих був виключений. Таким чином, можна з достатньою впевненістю стверджувати, що

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

інфікування дельта-вірусом цих 10 пацієнтів радше відбулося в умовах стаціонару або в найближчий до госпіталізації час.

Додатковим фактором ризику розвитку внутрішньолікарняної інфекції у хворих є значна кількість парентеральних та інвазивних втручань і наявність імунodefіциту [6, 7]. Всі зазначені фактори ризику стосуються саме хворих на вірусні гепатити, які вживають наркотики. Насамперед треба відзначити, що кількість ВІЛ-інфікованих серед цієї групи осіб, за нашими даними, може досягати 80 %. Сьогодні також обговорюється можливість горизонтальної передачі вірусів парентеральних гепатитів [8] за рахунок побутових гемоперкутанних контактів у тисних колективах. Споживачі наркотиків, завдяки порушенням у психоемоційній сфері та нерідко зниженню інтелекту, часто не виконують елементарних гігієнічних правил (колективне користування приборами для гоління, шприцами, забір наркотика з одного флакону, яким вже користувалися). Слід враховувати і той факт, що при введенні наркотика контамінована кров пацієнта, забруднюючи шкіру й одяг, може також попадати на предмети загального користування у відділенні. Це ще один з можливих шляхів внутрішньолікарняного інфікування вірусами гепатитів.

За даними Європейського бюро ВООЗ [6, 9], внутрішньолікарняною інфекцією є будь-яке захворювання пацієнта мікробної етіології з клінічними проявами, яке стало результатом госпіталізації хворого або відвідання ним лікарняного закладу, незалежно від наявності проявів цієї недуги, під час перебування у медичному закладі. До внутрішньолікарняної інфекції також відносять випадки інфікування персоналу медичного закладу в результаті професійної діяльності. Слід відмітити, що у всіх випадках, описаних вище, інфікування HDV не було обумовлене медичними маніпуляціями, але відбулося саме у стаціонарі. Також треба зазначити, що в загальній медичній практиці не рідкість інфікування на парентеральні вірусні гепатити медичного персоналу, завдяки випадковості або невиконанню правил техніки безпеки. Це ще одне підтвердження того, що парентеральні гепатити мають всі властивості внутрішньогоспітальної інфекції.

Тому, підбиваючи підсумок, необхідно відзначити, що в розглянутих випадках HDV-суперінфекція мала основні ознаки внутрішньолікарняної інфекції, а саме: 1) джерело збудника було у стаціонарі; 2) інфікування, швидше за все, відбулося на ранніх етапах госпіталізації; 3) в лікарні виникли клінічні прояви суперінфекції HDV. Визначення

парентеральних вірусних гепатитів як внутрішньолікарняної інфекції дасть змогу розробити більш ретельну програму для її запобігання, насамперед у хворих, які парентерально вживають наркотики.

## Висновки

1. Гепатит D за певних умов може мати всі основні ознаки внутрішньолікарняної інфекції.
2. Інфікування вірусом HDV можливе в умовах інфекційного стаціонару в пацієнтів, які парентерально вживають наркотики.
3. Джерелом дельта-інфекції в стаціонарі можуть бути пацієнти з гепатитом D, чинником – контаміновані дельта-вірусом наркотики.
4. Однієї з причин хвилеподібного перебігу парентеральних вірусних гепатитів або повторної госпіталізації хворих у найближчі місяці після виписки може бути суперінфікування HDV в умовах інфекційного стаціонару.
5. При хвилеподібному перебігу гепатиту необхідний динамічний і максимально широкий спектр обстеження хворих на маркери вірусних гепатитів.

## Література

1. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар Мед, 2001. – 424 с.
2. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты: 2-е изд. – С-Пб: Теза, 1998. – 332 с.
3. Sherlock Sh. Diseases of the liver and biliary system: 8<sup>th</sup> Ed. – Oxford: Blackwell Sci. Publication, 1993. – 749 p.
4. Вирусные гепатиты: Пособие для врачей / Рахманова А.Г., Неверов В.А., Кирпичникова Г.И. и др. – Кольцово, 2001. – 58 с.
5. Мезенцева М.В., Норовлянский А.Н., Касьянова Н.В. и др. Циклоферон в терапии острого вирусного гепатита у наркоманов // Циклоферон – от эксперимента в клинику. Применение лекарственных форм циклоферона. – С-Пб, 2002. – С. 108-114.
6. Сельнікова О.П., Поліщук О.І., Авдєєва Л.В. Внутрішньолікарняні інфекції – актуальна проблема сучасної епідеміології // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. – Київ: ДІА, 2002. – С. 129-132.
7. Покровский В.И. Проблемы внутрибольничных инфекций // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1996. – № 2. – С. 4-9.
8. Гураль А.Л. Сучасні аспекти епідеміології гепатиту С // Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. – Київ: ДІА, 2002. – С. 49-53.
9. Emori G.T., Culver D.H., Horan T.C. et al. National nosocomial infection surveillance system (NNIS): Description of surveillance methods // Amer. J. Infect. Contr. – 1991. – V. 19, N 1. – P. 19-35.

**VIRUS HEPATITIS IN PATIENTS,  
USING DRUGS – INTRAHOSPITAL  
INFECTION?**

A.M. Bondarenko

*SUMMARY. In article the data concerning the opportunity of the intrahospital infectioning by virus*

*hepatitis D of patients using drugs parenterally, are given. It shown that the superinfectioning by virus of hepatitis D in these patients has all basic signs of intrahospital infection. The dynamical and maximum wide spectrum of inspection of virus hepatitis markers in patients with parenteral hepatitis, using drugs is recommended.*

© Кузів О.І., 2003

УДК 616.36-02:615.246.2:546.26

**О.І. Кузів**

**ВПЛИВ ПОВНОГО ГОЛОДУВАННЯ НА ПЕРЕБІГ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТУ**

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

*Повне голодування на фоні експериментального гепатиту в білих щурів, спричиненого тетрахлорметаном, зменшувало альтераційні процеси за одночасної значної стимуляції регенерації, затримувало розростання сполучної тканини внаслідок підвищеної функціональної активності клітин Купфера.*

Всебічне дослідження патогенезу вірусних і токсичних гепатитів, пошук і розробка ефективних методів лікування та профілактики здійснюються шляхом моделювання реальних патологічних процесів на експериментальних тваринах. На думку багатьох дослідників, токсичне ураження печінки тетрахлорметаном за морфо-біохімічною картиною наближається до структурно-функціональних порушень при вірусному гепатиті людини (швидке зникнення глікогену з гепатоцитів, збільшення в плазмі крові цитозольних амінотрансфераз і білірубіну, гіпопротеїнемія, зміна рівня піримідинових нуклеотидів, порушення синтезу білка, масивні некрози гепатоцитів та ін.) [1-3].

На сьогодні загальноприйнятою є думка, що за різних етіологічних чинників ураження печінки провідним внутрішньоклітинним процесом є альтерація біомембран гепатоцитів, що викликає дисфункцію ензимів, які пов'язані з ними, а універсальним механізмом пошкодження біомембран є активація перекисного окислення ненасичених жирних кислот фосфоліпідів [4-9].

Згідно з даними доступних літературних джерел, вплив повного голодування на перебіг експериментального гепатиту, спричиненого дією

тетрахлорметану, практично не вивчався.

Мета роботи – дослідити особливості впливу повного голодування на перебіг експериментального гепатиту.

**Матеріали і методи**

Експерименти проведені на 63 білих безпородних щурах-самцях масою 150-180 г. Гепатит спричиняли введенням 50 % тетрахлорметану в дозі 2 г/кг маси тіла. Тварини з гепатитом були на звичайному раціоні віварію. Щурів з тетрахлорметановим гепатитом, які перебували на повному голодуванні, розміщували по одному в клітці з вільним доступом до води. Тварини були поділені на три групи: 1-а – інтактні, 2-а – контроль (тетрахлорметановий гепатит), 3-я – тетрахлорметановий гепатит + повне голодування на воді. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом на 1-у, 3-ю, 7-у і 14-у добу (7-а доба відновного харчування). Досліджували тканину печінки.

Для світлооптичної мікроскопії шматочки печінки фіксували в 10 % нейтральному формаліні. Депарафіновані зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, заморожені – суданом III. Для субмікроскопічного дослідження шматочки тканини фіксували в 2,5 % глютаральдегіді, дофіксували в 1 % розчині чотириоксиду осмію. Після дегідратації у спиртах й ацетоні матеріал заливали в епоксидні смоли. Ультратонкі зрізи вивчали в електронному мікроскопі ЕМВ-100 ЛМ.

**Результати досліджень та їх обговорення**

Світлооптичне вивчення печінки щурів з експериментальним гепатитом через добу повного

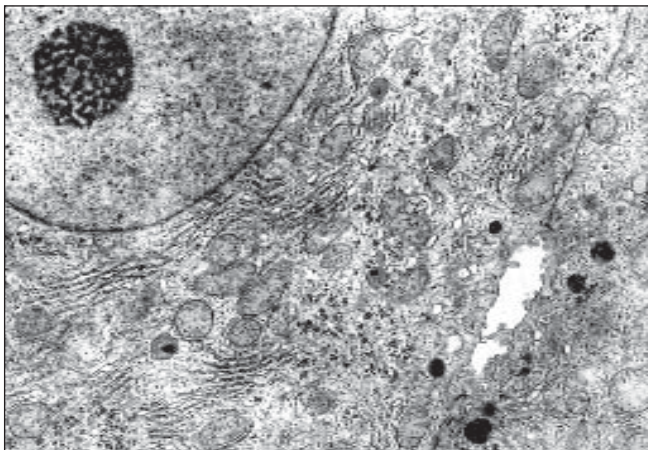
## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

голодування підтвердило, що зміни були такими ж, як і у тварин, отруєних тетрахлорметаном, однак ступінь ураження був дещо меншим. У центролобулярних ділянках часточок переважала жирова дистрофія і некрози окремих груп гепатоцитів, проте синусоїди були менш розширені, поліморфізм клітин теж був дещо меншим.

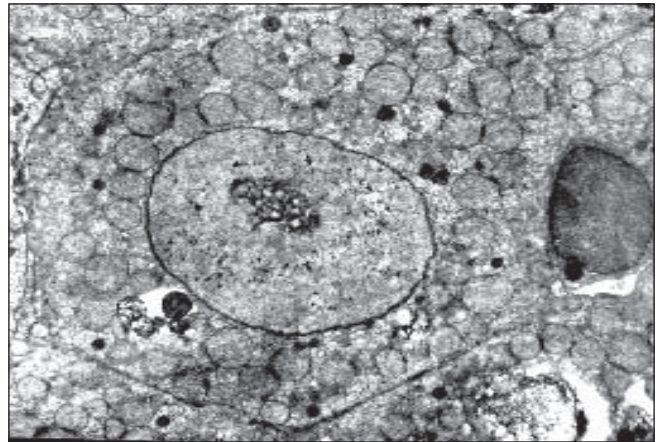
На 3-ю добу повного голодування на тлі гепатиту ступінь альтерації, порівняно з контролем, був меншим, а морфологічні прояви регенерації були суттєвішими. Світлооптичне вивчення препаратів засвідчило, що печінкові пластинки в ділянках регенерації, зазвичай, мали радіальний напрямок і складались з великих гепатоцитів із гіпохромними ядрами, в яких виявляли одне або два ядерця на периферії каріоплазми. У перипортальних та інтрамедіальних ділянках часточок знаходили вогнища двоядерних печінкових клітин, а також збільшені в об'ємі гепатоцити з великими світлими ядрами. Синусоїдні гемокапіляри були розширені.

Електронно-мікроскопічне дослідження дало змогу встановити різке посилення процесів автофагії, нагромадження зерен ліпофусцину на тлі гіпертрофічних процесів з боку мітохондрій та ендоплазматичного ретикулуму. Мітохондрії мали округлу форму з помірно електронно-щільним матриксом, розміщувалися компактно одна біля одної і навколо ядра. В частині з них матрикс був просвітлений, а кристи редуковані. Необхідно зазначити, що мітохондрії із значною гомогенізацією матриксу, фрагментацією і повною редукцією крист, а також з мієліноподібними структурами траплялися рідше (мал. 1, 2), ніж у тварин з гепатитом без голодування (мал. 3).

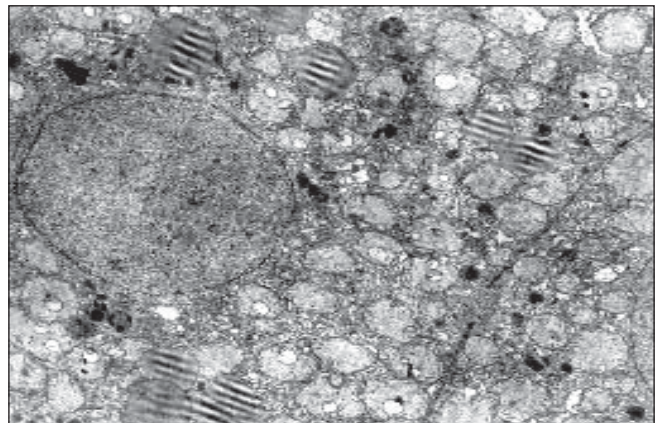
Світлооптичне вивчення показало, що на 7-у добу під впливом повного голодування в печінці



Мал. 1. Печінка, норма. x20000.



Мал. 2. Вплив повного голодування на експериментальний гепатит, 3-я доба. Гіперплазія мітохондрій, численні автофагосоми в цитоплазмі гепатоцитів. Клітина Іто в перисинусоїдальному просторі. x16000.



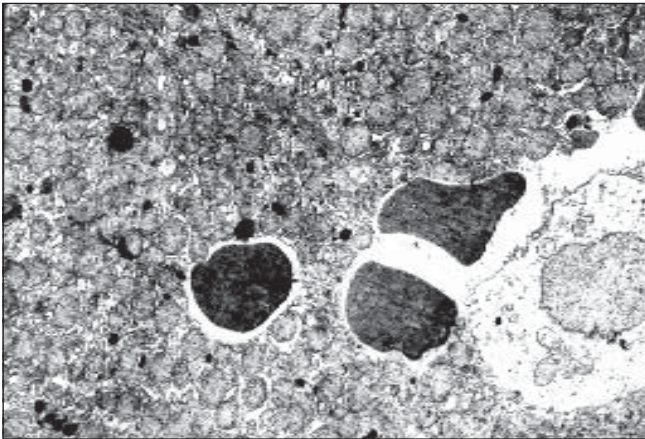
Мал. 3. Експериментальний гепатит, 3-я доба.

Ліпідні краплі в цитоплазмі, деструкція мітохондрій, які стають джерелом утворення мієліноподібних структур. x16000.

щурів виявляли мозаїчну картину з домінуванням процесів регенерації тканинних елементів печінки на тлі стихання альтераційних і запальних змін. Вогнища регенерації значно збільшувались. Гепатоцити формували пластинки, які зберігали радіальний напрямок. Клітини були великими й містили крупні гіпохромні ядра. Частіше виявляли двоядерні гепатоцити. У ділянках регенерації траплялися амітози, хоча були фігури каріокінезу. Деякі клітини, що регенерували, могли підлягати жировій дистрофії. Запальні лімфогістіоцитарні інфільтрати та сполучнотканинні розростання були невеликими, порівняно з нелікованими тваринами.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

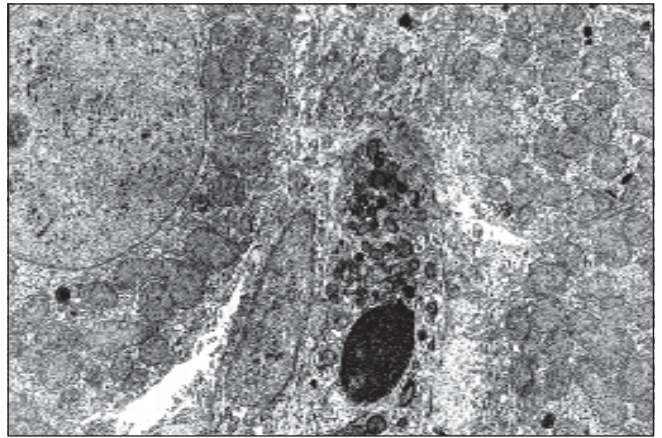
Електронно-мікроскопічні дослідження показали, що застосування голодування на тлі токсичного ураження стимулювало процеси репаративної регенерації клітин печінки. В помірно електронно-щільній гіалоплазмі чітко простежувались каналці ендоплазматичної сітки, елементи гіпертрофованого комплексу Гольджі. У більшості централобулярних ділянок гепатоцитів спостерігалися численні невеликі за розмірами, округлі мітохондрії з чітко контурованими мембранними структурами, які тісно контактували з короткими каналцями ендоплазматичної сітки. У цитоплазмі гепатоцитів множинними були й лізосоми, автофагосоми і зерна ліпофусцину (мал. 4).



Мал. 4. Вплив повного голодування на експериментальний гепатит, 7-а доба. Гіперплазія і гіпертрофія мітохондрій, розширення каналців ендоплазматичної сітки, лізосоми; автофагосоми в цитоплазмі гепатоцитів. x16000.

У каріоплазмі ядер домінував еухроматин, виявлялися ядерця і багато ядерних пор у каріолемі. Висока насиченість органелами цитоплазми більшості гепатоцитів поєднувалась з доброю збереженістю плазматичних і ядерних органел та мембран, а також десмосомних контактів у ділянці жовчних капілярів. У перипортальних ділянках виявлялись темні та світлі гепатоцити, в цитоплазмі яких привертала увагу гіпертрофія і гіперплазія мітохондрій, ендоплазматичного ретикулу, комплексу Гольджі з чіткими мембранними компонентами ядра й органел. На васкулярних полюсах гепатоцитів кількість мікроворсинок була зменшена.

Спостерігалася висока активність клітин Купфера (мал. 5). Значно рідше, ніж в попередніх



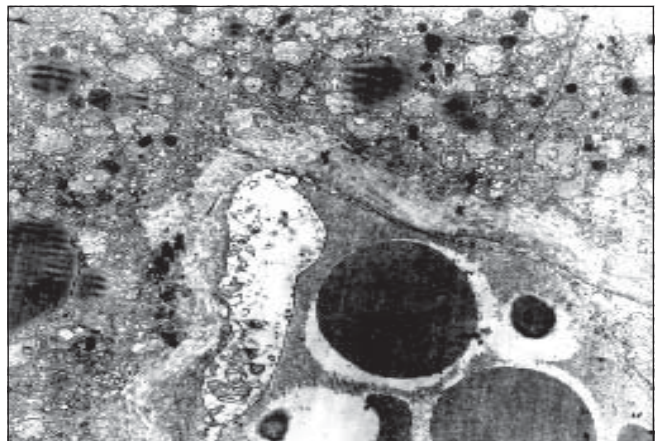
Мал. 5. Вплив повного голодування на експериментальний гепатит, 7-а доба. Гіпертрофія та гіперплазія мітохондрій з чіткими мембранними компонентами та гранулярною ендоплазматичною сіткою в цитоплазмі гепатоцитів. Клітина Купфера. x18000.

термінах спостереження, виявлялися дистрофічні та дегенеративні гепатоцити.

Зрідка, на відміну від нелікованих тварин (мал. 6), в центральних зонах часточки виявляли колагенові фібрили в ділянці синусоїдних гемокапілярів при добре збережених структурних компонентах ядра і цитоплазми.

На 7-у добу відновного періоду (14 діб експерименту) печінка лікованих щурів за своєю будовою наближалась до інтактних тварин.

Наведені мікроскопічні та субмікроскопічні дослідження свідчать про те, що під впливом тет-



Мал. 6. Експериментальний гепатит, 7-а доба. Деструкція мітохондрій, ендоплазматичної сітки, накопичення ліпідів у цитоплазмі гепатоцитів. Фіброз у перисинусоїдальному просторі. x16000.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рахлорметану відбувається активація, проліферація і трансформація клітин Іто в фібробласти, які продукують фібрили колагену.

Припускаємо, що в активації клітин Іто і трансформації їх у фібробласти відіграють роль два фактори: різке зростання вільнорадикального окислення внаслідок дії тетрахлорметану [10, 11], яке ініціює процес активації та проліферації клітин Іто, а капіляризація синусоїдів супроводжується ішемією, яка посилює трансформацію клітин Іто в фібробласти і стимулює процес фіброзоутворення. Збільшення кількості клітин Іто, які ми виявляли при тетрахлорметановому отруєнні, напевно, необхідно розглядати як одну з ланок компенсаторно-відновних реакцій органа, оскільки клітини Іто є основним джерелом компонентів міжклітинного матриксу, а також факторів стовбурових клітин і росту гепатоцитів, які беруть участь у репарації та диференціації печінкових клітин [12].

Важлива роль у розвитку компенсаторно-приспосувальних процесів при дії токсичних чинників відводиться клітинам Купфера, які мають значний гепатопротекторний ефект. Він зумовлений тим, що активовані клітини Купфера пригнічують активність від цитохрому Р-450-залежних монооксигеназ і досить ефективно регулюють процеси ПОЛ й окисдантну рівновагу в печінці, а також беруть участь у катаболізмі фібриногену, активуючи плазміноген і викликаючи фібриноліз [13-16]. З іншого боку, фіброзоутворення, можливо, пов'язане з прямою дією активованих клітин Купфера на перисинусоїдальні клітини Іто, що вимагає експериментального підтвердження. Таким чином, клітини Купфера, з одного боку, регулюють активність ПОЛ, а з іншого – сповільнюють розвиток фіброзних змін у печінці або й запобігають їм, що зумовлено взаємодіями між клітинами Іто, клітинами Купфера й гепатоцитами в межах перисинусоїдальної функціональної одиниці.

### Висновки

1. Повне голодування на тлі експериментального гепатиту пригнічує деструктивні зміни при одночасній стимуляції реституційної репарації гепатоцитів. Компенсаторні та відновні процеси в печінкових часточках починаються з гепатоцитів перипортальної ділянки й поширюються в напрямку до центролобулярних.

2. Повне голодування затримує неофіброзоутворення внаслідок підвищеної функціональної активності клітин Купфера.

3. Отримані структурні зміни печінки при застосуванні в експерименті повного голодування є теоретичною основою для біохімічних досліджень з метою корекції гепатиту.

### Література

1. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. – М.: Медицина, 1986. – 280 с.
2. Tanaka E., Eton H., Ishikawa A. et al. Influence of liver damage on antipyrin metabolite formation in rats // *Xenobiotica*. – 1991. – V. 21, N 5. – P. 663-667.
3. Jonker A.M., Dijkhuis F.W., Hardonk M.J. et al. Immunohistochemical study of hepatic fibrosis induced in rats by multiple galactosamine injections // *Hepatology*. – 1994. – V. 19, N 3. – P. 775-781.
4. Блюгер А.Ф., Майоре А.Я. Исследование основных патогенетических линий поражения клеток печени в условиях клинической и экспериментальной патологии и подходы к регуляции и купированию этих процессов // *Успехи гепатологии*. – Рига, 1982. – Вып. 10. – С. 12-34.
5. Губский Ю.И. Молекулярные механизмы повреждения мембран гепатоцитов при экспериментальном поражении печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1984. – 33 с.
6. Dogree-Abbasoglee S., Taner-Toptani S., Ugurnal B. et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in liver and brains of aged rats // *Mech. Ageing Devel.* – 1997. – V. 98, N 4. – P. 177-180.
7. Гонський Я.І., Кубант Р.М. Корекція порушень вільнорадикальних процесів у щурів з токсичним ураженням печінки за допомогою металокомплексів // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. – 2001. – Вип. 15. – С. 6-10.
8. Кліщ І.М. Особливості перебігу окисно-відновних процесів у печінці щурів різного віку за токсичного ураження тетрахлорметаном // *Укр. біохім. журнал*. – 1998. – Т. 70, № 6. – С. 106-112.
9. Brent J., Rumach B. Role of free radicals in toxic hepatic injury. 1. Free radical biochemistry // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1993. – V. 31, N 1. – P. 139-171.
10. Cheserman K.H., Collins M., Maddix S. et al. Lipid peroxidation in regenerating rat liver // *TEBS Letter*. – 1996. – V. 2209, N 2. – P. 191-196.
11. Nakamura Y., Takahashi T. A computer-aided 3-D geometry of acute and chlor necrosis: three-D tangent counting applied in an attempt to reexamine the structure human liver // *Tohoku J. Exp. Med.* – 1998. – V. 184, N 3. – P. 207-227.
12. Powell C., Charles S., Mullervy J. Cocaine hepatotoxicity: a study on the pathogenesis periportal necrosis // *Int. J. Exp. Pathol.* – 1995. – V. 76, N 1. – P. 85-88.
13. Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Саратиков А.С. Гепатопротекторные механизмы действия простагландина Е // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 1997. – Т. 60. – С. 78-82.

14. Edwards M., Keller B., Kauffman F. The involvement of Kupffer cells in carbon tetrachloride toxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1993. – V. 119, N 2. – P. 275-279.

15. Malaguarnera M., Fazio I., Romeo M.A. et al. Elevation of interleukin-6 levels in patients with chronic hepatitis due to hepatitis C virus // *J. Gastroenterol.* – 1997. – V. 32, N 2. – P. 211-215.

16. Gressman D.E., Greenbaum L.E., De Angelis R.A. et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice // *Science.* – 1996. – V. 274. – P. 1379-1383.

## COMPLETE FASTING INFLUENCE ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL HEPATITIS

O.I. Kuziv

**SUMMARY.** Complete fasting against a background of experimental hepatitis in white rats, caused by tetrachloromethane, decreased the alternative processes at simultaneous significant stimulation of hepatocytes regeneration and inhibited the growth of the connective tissue, as a result of increased functional activity of Kupffer's cells.

© Шостакович-Корецька Л.Р., Хожило І.І., 2003  
УДК 616.988:618.29:615.281.8

**Л.Р. Шостакович-Корецька, І.І. Хожило**

## ВПЛИВ ПРОТИВІРУСНОЇ ДИ-ТЕРАПІЇ НА ПЕРИНАТАЛЬНУ ПЕРЕДАЧУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Дніпропетровська державна медична академія, міський Центр профілактики СНІДу

*Вивчено вплив противірусної ди-терапії на процес перинатальної передачі ВІЛ-інфекції. Було обстежено 30 ВІЛ-інфікованих вагітних і 30 народжених ними дітей. Одна половина жінок отримувала традиційну терапію, друга – комбіновану противірусну. Ефективність запропонованого лікування оцінювали за динамікою клініко-лабораторних показників. Отримані дані свідчать про ефективність антиретровірусної ди-терапії в запобіганні передачі ВІЛ від матері до дитини.*

Перинатальний шлях інфікування немовлят вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) найчастіше реалізується під час пологів. За даними літератури, при відсутності медикаментозної профілактики серед вагітних ризик перинатального ураження ВІЛ новонароджених складає 27,6 % [1]. Профілактичне лікування ВІЛ-інфікованих у період вагітності та правильно обраний спосіб розродження суттєво знижують ризик перинатальної трансмісії ВІЛ [2].

Провідне місце в системі запобігання передачі ВІЛ займає лікування противірусними препаратами вагітних і дітей. Загальновідома схема профілактичного монолікування ВІЛ-інфікованої вагітної препаратами на основі зидовудину (ЗДВ) зменшує ризик інфікування немовлят до 6-9 % [3, 4]. Разом з цим, все більшої популярності набувають схеми комбінованої антиретровірусної терапії

(АРВТ), в яких використовуються 2-3 противірусних препарати з різним механізмом патогенетичної дії. Найвідомішою схемою комбінованої АРВТ серед ВІЛ-інфікованих вагітних є протокол PETRA (UNAIDS), основу якого складає поєднання зидовудину і ламівудину, що входять до групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ЗТ). Згідно з протоколом досліджень, ця комбінація препаратів забезпечує ефективність запобігання ВІЛ-трансмісії на близько 50 % і знижує ризик передачі ВІЛ від матері до дитини до 2-6 % [5].

Важливим напрямком удосконалення схем профілактики перинатальної передачі ВІЛ-інфекції є дослідження ефективності використання комбінацій противірусних препаратів з різним механізмом патогенетичної дії, що обумовлюють одночасний вплив на ВІЛ з боку вагітної, плоду, дитини та забезпечують високу ефективність медикаментозного запобігання ВІЛ-інфікування вертикальним шляхом.

Метою дослідження стало вивчення доцільності призначення комбінованої антиретровірусної терапії, її ефективності та безпечності для ВІЛ-інфікованих жінок і новонароджених.

### Матеріали і методи

За період з 2000 по 2002 рр. було обстежено 30 ВІЛ-інфікованих вагітних та їх дітей, яких було розподілено по-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рівну на 2 групи: жінки та діти I групи отримували протівірусні препарати; у II групі (група контролю) протівірусне лікування не проводилось. Середній вік жінок –  $(28,5 \pm 10,5)$  років.

Обстеження груп вагітних і дітей включало клінічні та біохімічні дослідження. У сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали збудників СНІД-асоційованих інфекцій (пневмоцистозу, цитомегаловірусу, токсоплазмозу). Оцінку імунного статусу проводили за показниками клітинного та гуморального імунітету методом розеткоутворення і радіальної імунодифузії в агарі за О. Mancini et al. (1965). Етіологію бактерійних інфекцій встановлювали при дослідженні на патогенні бактерії та гриби висівів з ротової порожнини, носа та кишечника.

Обстеження новонароджених включало визначення ВІЛ-статусу під час дослідження пуповинної крові на ВІЛ-антитіла методом ІФА. Верифікацію діагнозу ВІЛ-інфекції у матері й дитини в період новонародженості та протягом першого року життя (у 6, 9, 12, 18 міс.) проводили у референс-лабораторії Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України (Київ).

Для профілактики вертикальної трансмісії нами вперше була запропонована комбінація зидовудину та віраму. Зидовудин як представник групи нуклеозидних інгібіторів ЗТ блокує синтез вірусної ДНК на основі конкуренції з транскриптазою ВІЛ. Віраму належить до групи ненуклеозидних інгібіторів ЗТ, який безпосередньо зв'язується з її ферментом, викликаючи деформацію транскриптази та блокування синтезу ДНК вірусу.

Методика застосування комбінованої хіміотерапії полягала у призначенні жінкам I групи з 36-го тижня вагітності зидовудину по 300 мг двічі на добу, в період пологів – по 300 мг кожні 3 год. Новонароджені I групи отримували віраму у вигляді суспензії по 2 мг/кг одноразово per os у перші 72 год життя. У ВІЛ-інфікованих вагітних і новонароджених II групи медикаментозна профілактика ВІЛ-трансмісії не проводилась.

Дані результатів досліджень оброблені за допомогою методів варіаційної та непараметричної статистики з використанням критеріїв Стюдента, Вілкоксона-Манна-Уїтні, кутового перетворення Фішера [6].

### Результати досліджень та їх обговорення

Ефективність запропонованої подвійної АРВТ оцінювали за динамікою клініко-лабораторних та антропометричних показників залежно від способу профілактики ВІЛ-трансмісії (табл. 1).

У всіх 15 (100 %) жінок I групи пологи відбулися вчасно, тоді як у 6 (40 %) жінок контрольної групи настали передчасні пологи ( $P < 0,01$ ). Стан дітей при народженні за шкалою Апгар оцінено як задовільний у 13 (86,7 %) дітей I групи та у 6 (40,0 %) II групи, середньотяжкий – у 2 (13,3 %) та 9 (60,0 %) дітей відповідно ( $P < 0,01$ ). Слід зазначити, що маса новонароджених як прогностичний критерій антенатального інфікування в обох групах немовлят достовірно відрізнялась

Таблиця 1

Порівняльна характеристика клініко-лабораторних та антропометричних показників обстежених, залежно від способу профілактики ВІЛ-трансмісії ( $M \pm m$ )

| Показник                                | I група<br>(отримали АРВТ,<br>n=15) | II група<br>(контрольна,<br>n=15) | P       |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Вік матері, роки                        | $25,7 \pm 1,2$                      | $28,4 \pm 1,7$                    | $>0,05$ |
| Гестаційний вік, тиж.                   | $39,2 \pm 0,2$                      | $37,5 \pm 0,6$                    | $<0,05$ |
| до 38 тиж., абс. (%)                    | -                                   | 6 (40,0 %)                        | $<0,01$ |
| 38 тиж. і більше, абс. (%)              | 15 (100,0 %)                        | 9 (60,0 %)                        | $<0,01$ |
| Стан за шкалою Апгар                    | $7,1 \pm 0,2$                       | $6,5 \pm 0,2$                     | $<0,01$ |
| задовільний, абс. (%)                   | 13 (86,7 %)                         | 6 (40,0 %)                        | $<0,01$ |
| середньотяжкий, абс. (%)                | 2 (13,3 %)                          | 9 (60,0 %)                        | $<0,01$ |
| Маса тіла при народженні, г             | $3330 \pm 150$                      | $2800 \pm 170$                    | $<0,05$ |
| менше 2500 г, абс. (%)                  | 1 (6,7 %)                           | 6 (40,0 %)                        | $<0,05$ |
| 2500 г і більше, абс. (%)               | 14 (93,3 %)                         | 9 (60,0 %)                        | $<0,05$ |
| Довжина тіла при народженні, см         | $51,0 \pm 0,5$                      | $48,1 \pm 1,1$                    | $<0,05$ |
| Маса тіла в 6 міс., г                   | $7100 \pm 180$                      | $5370 \pm 450$                    | $<0,01$ |
| Маса тіла в 12 міс., г                  | $9600 \pm 300$                      | $8170 \pm 530$                    | $<0,05$ |
| Гіпотрофія на 1-му році життя, абс. (%) | -                                   | 5 (33,3 %)                        | $<0,05$ |
| Ураження ЦНС, абс. (%)                  | 2 (13,3 %)                          | 11 (73,3 %)                       | $<0,01$ |
| Кандидозна інфекція, абс. (%)           | 1 (6,5 %)                           | 5 (33,3 %)                        | $>0,05$ |
| Бактерійні інфекції, абс. (%)           | 5 (33,3 %)                          | 8 (53,3 %)                        | $>0,05$ |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

( $P < 0,05$ ), але випадків народження дітей з дуже малою (до 1500 г) масою в період спостережень не зафіксовано. У динаміці діти I групи мали достатній приріст маси тіла, на відміну від обстежених контрольної групи, де кожна третя дитина мала дефіцит маси понад 20 % ( $P < 0,05$ ). У таких новонароджених наприкінці першого року життя відмічено прогресування симптомокомплексу ВІЛ-хвороби.

Одним з важливих показників вродженої ВІЛ-інфекції у дітей раннього віку є стан центральної нервової системи (ЦНС). Як відомо, при перинатальному інфікуванні ВІЛ-патологічні ознаки з боку ЦНС виявляються у 15-60 % дітей [7]. Встановлено, що профілактичне лікування значно знижує ризик впливу вірусу на ЦНС. Так, патологічні симптоми з боку ЦНС виявлено тільки у 2 (13,3 %) дітей I групи проти 11 (73,3 %) немовлят II групи ( $P < 0,01$ ). Серед неврологічних уражень у дітей контрольної групи в 2 випадках (13,3 %) спостерігався синдром підвищеного нервово-рефлекторного збудження, ще у 2 (13,3 %) пацієнтів – синдром підвищеного черепно-мозкового тиску.

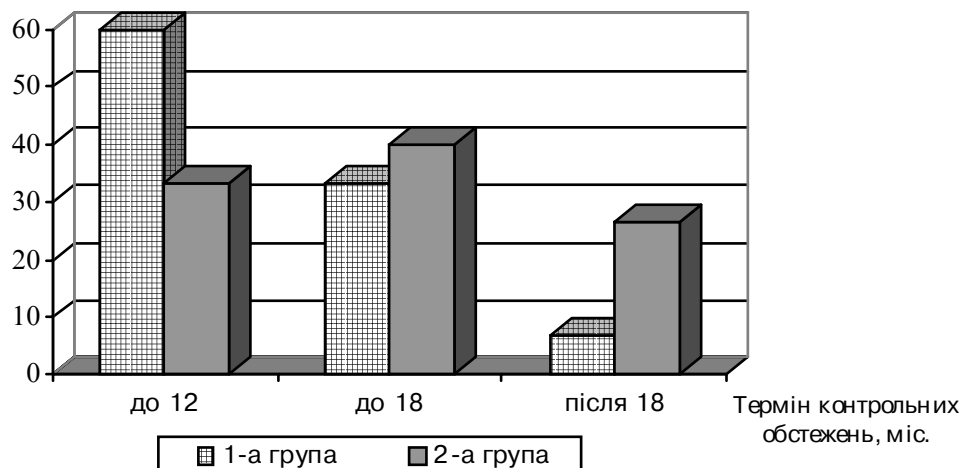
Клінічних симптомів та лабораторних маркерів гострого періоду СНІД-асоційованих хвороб (токсоплазмозу, пневмоцистозу, цитомегаловірусної інфекції) у дітей в період спостереження не виявлено.

На фоні АРВТ рівень ВІЛ-антитіл у сироватці крові суттєво знижувався. Так, у дітей I групи антитіла зникали вже у віці 6-9 міс. життя, що дало змогу провести остаточно верифікацію ВІЛ-статусу у віці 12 міс., а у дітей II групи елімінація відбувалася лише на 2-му році життя (мал. 1).

У 4 (26,7 %) дітей контрольної групи остаточно було встановлено факт вертикального інфікування. Отримані в ході дослідження дані повністю збігаються з державним показником ризику перинатальної ВІЛ-трансмисії без застосування АРВТ [1].

Дослідження гуморального імунітету дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, виявили достовірну різницю рівнів IgM ( $P < 0,01$ ) та статистично незначущі відмінності концентрацій IgA та IgG в обох групах (табл. 2). Індекс імуносупресії (Т-хелпери/Т-супресори) також не мав достовірної різниці в групах і не відрізнявся від показників здорових дітей відповідного віку.

% ВІЛ-позитивних  
тестів



Мал. 1. Динаміка процесів елімінації ВІЛ-антитіл у дітей на фоні комбінованої хіміотерапії.

Таблиця 2

Показники гуморального імунітету у дітей на фоні профілактики ВІЛ-трансмисії ( $M \pm m$ )

| Показник                                     | I група    | II група   | P     |
|----------------------------------------------|------------|------------|-------|
| IgA, г/л                                     | 0,84±0,09  | 1,01±0,13  | >0,05 |
| IgM, г/л                                     | 0,62±0,05  | 1,40±0,22  | <0,01 |
| IgG, г/л                                     | 19,38±3,33 | 16,53±2,16 | >0,05 |
| Індекс імуносупресії (Т-хелпери/Т-супресори) | 2,50±0,36  | 2,51±0,32  | >0,05 |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ці результати узгоджуються з даними ряду авторів [8] про те, що у дітей раннього віку при прогресуванні ВІЛ-процесу, навіть у стадії СНІДу, рівні імуноглобулінів сироватки крові часто відповідають віковим нормам і значенням здорових дітей. Така аномалія антитілогенезу обумовлена як патогенною дією ВІЛ на імунокомпетентні клітини, так і недосконалістю імунної відповіді на антигенне подразнення.

Як відомо, традиційне ведення вагітності та пологів у ВІЛ-інфікованих обумовлює ризик передчасних пологів, затримує психомоторний розвиток дітей та елімінацію материнських антитіл, виступає кофактором бактерійних інфекцій у дітей раннього віку. У нашому дослідженні поєднання традиційної та подвійної АРВТ у ВІЛ-інфікованих вагітних дозволяє скоротити термін остаточного визначення ВІЛ-статусу дитини та вчасно провести заходи медико-соціальної реабілітації ВІЛ-інфікованим особам.

Слід зазначити, що запропонована нами схема профілактичного лікування має задовільну переносність серед вагітних, зручність у використанні та не супроводжується суттєвими побічними ефектами.

Таким чином, отримані дані дозволяють характеризувати комбінацію ЗДВ і вірамуну як ефективний та безпечний спосіб запобігання ВІЛ-трансмисії.

### Висновки

1. Поєднання зидовудину і вірамуну є доцільним та безпечним способом запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини, який дозволяє значно знизити ризик перинатального ВІЛ-інфікування.

2. Запропонована терапія сприяє швидкому зникненню материнських ВІЛ-антитіл у дитини, що дозволяє значно раніше остаточно верифікувати ВІЛ-статус новонародженого.

3. Запропонована комбінована терапія дозволяє підвищити ефективність запобігання вертикальної ВІЛ-трансмисії до 93,3 %, що підтверджує її відповідність вимогам міжнародних стандартів.

### Література

1. СНІД в Україні: Аналітичний огляд. – Київ, 2002. – № 1(2). – 27 с.
2. Cosmi E., Falcinelli C., Anceschi M., Drenzo C. Perinatal AIDS // *Europ. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – V. 44, N 3. – P. 165-173.
3. Бутенко Г.М. Сучасні досягнення у молекулярній біології та імунопатогенезі СНІДу // Актуальні питання епідеміології, патогенезу та лікування ВІЛ/СНІДу: Огляд матеріалів XI міжнародної конференції (7-12 липня 1996 р., Ванкувер (Канада): Б.и. – 1996. – С. 9-13.
4. WHO – EC Collaborating Centre for epidemiological monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe. – Paris, 1995. – № 4. – P. 54.
5. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИДа. – М.: Медицина, 1996. – 246 с.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиц П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
7. Денисенко В.Б., Сизякина Л.П., Симованьян З.Н., Шемшур А.Б. Иммунопатогенетические основы диагностики стадий ВИЧ-инфекции у детей // *Иммунология.* – 1999. – № 2. – С. 55-59.
8. Амманн А.Д. Синдром приобретенного иммунодефицита у детей // Там же. – 1989. – № 1. – С. 20-24.

### INFLUENCE OF ANTIVIRAL KITH THERAPY UPON PERINATAL TRANSMISSION OF HIV-INFECTION

L.R. Shostakovych-Koretska, I.I. Khozhylo

**SUMMARY.** *It was studied the influence of antiviral di-therapy on the process of perinatal transmission of HIV-infection. There were examined 30 HIV-infected pregnant women and 30 children to be born by them. Half of the examined women have received the combined medicamentary antiviral treatment, the other part of the examined patients have received the traditional treatment.*

*The efficiency of the medicamentary HIV prophylaxis was appraised in accordance with the dynamics of clinical and laboratory indices. The received data certify to efficiency of antiretrovirus di-therapy in prevention of HIV-transmission from mother to child.*

© Лоскутова І.В., Фролов В.М., 2003  
УДК 616.36-022.441.31.02.63

**І.В. Лоскутова, В.М. Фролов**

## **ВПЛИВ ЕРБІСОЛУ ТА ЦИКЛОФЕРОНУ НА КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА ТЯЖКУ ФОРМУ ЕПІДЕМІЧНОГО ПАРОТИТУ**

Луганський державний медичний університет, Український науковий центр медичної генетики АМН України

*Встановлено ефективність комбінації ербісолу та циклоферону в комплексній терапії тяжкої форми епідемічного паротиту. Показано, що комбінація цих фармакопрепаратів сприяє швидшій ліквідації інфекційного токсикозу та запальних змін в уражених слинних залозах, забезпечує зменшення частоти розвитку ускладнень (орхітів і панкреатитів), стимулює імунні показники, що дає підставу рекомендувати їх для застосування у комплексній терапії епідемічного паротиту.*

За останні роки значно збільшилася частка епідемічного паротиту (ЕП) в загальній захворюваності на вірусні крапельні інфекції, особливо у дорослих [1, 2]. З 80-х років минулого століття відмічається тенденція до збільшення частоти тяжких та ускладнених форм ЕП, які потребують стаціонарного лікування [3]. Особливістю клініки ЕП у підлітків і молодих чоловіків є схильність до розвитку таких ускладнень, як орхіти й орхоепідидиміти, а у жінок молодого віку – панкреатити й оофорити, що часто призводить до вторинного безпліддя [4, 5]. Існуючі методи лікування ЕП, переважно симптоматичні, не можуть забезпечити профілактичний і лікувальний ефект у плані розвитку вище вказаних ускладнень. При використанні загальноприйнятих методів патогенетичної терапії процес одужання частіше затягується до декількох тижнів, а у частини реконвалесцентів й у подальшому спостерігаються різні залишкові явища у вигляді післяінфекційної астенії [6]. На наш погляд, у комплекс лікувальних заходів при ЕП доцільно включати препарати, які мають протівірусну, протизапальну та імунокоригувальну дію, що дозволяє скоротити термін лікування таких хворих і запобігти розвитку ускладнень [7]. У цьому плані нашу увагу привернула можливість використання комбінації ербісолу та циклоферону. Ербісол – це новий вітчизняний препарат природного походження, який містить біо-

логічно активні пептиди з ембріональної тканини великої рогатої худоби, що має імуномодулювальну, загальностимулювальну та протизапальну дію [8, 9]. Циклоферон є індуктором ендogenous інтерферону, який також характеризується протизапальними та імуномодулювальними властивостями [10]. У клінічній практиці відзначена здатність циклоферону регулювати антитілоутворення, природну кілерну активність Т-лімфоцитів і стимулювати фагоцитоз [11].

Метою роботи було вивчення впливу комбінації ербісолу та циклоферону у хворих на тяжку форму ЕП на клінічні та імунологічні показники.

### **Матеріали і методи**

Під спостереженням перебували 73 хворі на тяжку форму ЕП віком від 17 до 32 років, серед яких переважали чоловіки (61, або 83,6 %), що пов'язано зі спалахом у військових частинах. Обстежені особи розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та тяжкістю ЕП. Основна група (34 пацієнти) отримувала комбінацію ербісолу та циклоферону в комплексній терапії; група зіставлення (39 осіб) лікувалася загальноприйнятим методом, який включав детоксикаційні, антигістамінні та жарознижувальні засоби і сухе тепло на уражену слинну залозу [6].

Діагноз ЕП було встановлено клініко-епідеміологічно та підтверджено серологічно. Поряд із загальноклінічним обстеженням вивчали показники імунного статусу: рівень Т- (CD3+), В-лімфоцитів (CD22+), число Т-хелперів/індукторів (CD4+) і Т-супресорів/кілерів (CD8+) у цитотоксичному тесті [12] з моноклональними антитілами (МКАТ). Використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ фірми *Ortho Diagnostic Systems Inc* (США). Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали модифікованим методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон [13]; молекулярний склад ЦІК – шляхом диференційованої преципітації в 2 %, 3,5 % і 6 % розчинах ПЕГ [14].

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При тяжкому ступені ЕП ербісол призначали по 2 мл внутрішньом'язово 2 рази на добу протягом 10-15 діб поспіль і циклоферон по 2,0 мл 12,5 % розчину внутрішньом'язово один раз на добу 7 діб поспіль, надалі, після зниження симптомів інфекційного токсикозу, циклоферон призначали по 2,0 мл через день, ще 3 ін'єкції препарату.

Отримані цифрові дані обробляли на комп'ютері з використанням стандартних пакетів прикладних програм.

### Результати дослідження та їх обговорення

В обох групах хворих була типова клінічна картина ЕП – наявність загальних симптомів інфекційного токсикозу (гарячка, загальне нездужання, біль голови, зникнення апетиту) та локальної симптоматики паротиту, а саме збільшення привушних слинних залоз (переважно з обох боків) та їх болючість (табл. 1).

В основній групі хворих на тяжку форму ЕП, які отримували ербісол та циклоферон, відзначалася швидша ліквідація гарячки (у середньому на  $2,5 \pm 0,2$  доби) та інших симптомів загальної інтоксикації: загального нездужання, болю голови (у середньому на  $2,4 \pm 0,2$  доби). Тривалість збереження місцевого запального процесу в ураженій залозі у хворих основної групи скорочувалася порівняно з пацієнтами групи зіставлення на  $(4,3 \pm 0,2)$  доби ( $P < 0,05$ ). Через швидшу ліквідацію клінічної симптоматики ЕП кількість ліжко-днів в основній групі скорочувалася в середньому на  $(3,6 \pm 0,5)$  доби ( $P < 0,05$ ).

Найбільш показовим було зменшення частоти розвитку ускладнень – орхітів і панкреатитів. В основній групі з 31 особи орхіт розвинувся тільки в одного пацієнта (2,9 %), причому односторонній з лег-

ким ступенем тяжкості, що зник при подальшому застосуванні комбінації ербісолу та циклоферону і місцевої протизапальної терапії. У групі зіставлення орхіти виникли в 5 пацієнтів (12,8 %), у тому числі в 2 (5,1 %) – двобічні з тяжким ступенем і запаленням придатка яєчка (орхоепідідиміти). Пankреатити не були зареєстровані у хворих основної групи, а в контрольній – у 3 (7,7 %).

Встановлено, що імунологічні показники в обох групах хворих з тяжким ступенем ЕП до початку лікування були однотипними й характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням рівня Т-хелперів/індукторів (CD4+) та значення імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8, який відображає співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів, підвищенням концентрації ЦІК, переважно за рахунок найбільш токсигенних середньо- (11-19S) та дрібномолекулярних (<11S) комплексів. Застосування в комплексному лікуванні комбінації ербісолу та циклоферону сприяло нормалізації імунного гомеостазу у хворих з тяжким ступенем ЕП. При цьому в основній групі до моменту виписки в більшості випадків відбувалося суттєве поліпшення факторів імунітету, що пов'язано з імуномодулювальним ефектом комбінації цих препаратів (табл. 2). Індивідуальний аналіз імунограм показав, що у хворих основної групи підвищувався початково знижений рівень Т-лімфоцитів (CD3+), зростала кількість Т-хелперів (CD4+), коефіцієнт CD4/CD8, що свідчило про ліквідацію імунодефіцитного стану. У той же час, у хворих групи зіставлення чітко зберігалися зсуви імунних показників – Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, залишався зниженим імуnoreгуляторний індекс (CD4/CD8). Відмічено позитивний вплив комбінації ербісолу та циклоферону

Таблиця 1

Клінічна симптоматика у хворих на тяжку форму ЕП

| Показник                                           | Основна група<br>(n=34)   | Група зіставлення<br>(n=39) |
|----------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Температура тіла<br>39,6-40,0 °C<br>40,1 °C і вище | 28 (82,4 %)<br>6 (17,7 %) | 32 (82,1 %)<br>7 (17,5 %)   |
| Інші симптоми загальної інтоксикації               |                           |                             |
| біль голови                                        | 26 (76,5 %)               | 29 (74,4 %)                 |
| нездужання                                         | 16 (47,1 %)               | 17 (43,6 %)                 |
| слабкість                                          | 28 (82,4 %)               | 32 (82,1 %)                 |
| відсутність апетиту                                | 26 (76,5 %)               | 31 (79,5 %)                 |
| Місцеві ознаки паротиту                            |                           |                             |
| одностороннє ураження                              | 3 (8,8 %)                 | 4 (10,3 %)                  |
| двобічні ураження                                  | 31 (91,2 %)               | 35 (89,7 %)                 |
| біль                                               | 30 (88,2 %)               | 33 (84,6 %)                 |
| набряк слинних залоз                               | 33 (97,0 %)               | 35 (89,7 %)                 |

Таблиця 2

Вплив комбінації ербісолу та циклоферону на показники імунітету у хворих на ЕП ( $M \pm m$ )

| Показник   | Основна група (n=38) |                 | Група зіставлення (n=30) |                 |
|------------|----------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
|            | до лікування         | після лікування | до лікування             | після лікування |
| CD3 %      | 45,2±1,9             | 66,2±0,6***     | 50,9±2,0                 | 58,8±2,3*       |
| абс. число | 0,72±0,03            | 1,23±0,04**     | 0,82±0,04                | 1,00±0,04*      |
| CD4 %      | 31,5±0,7             | 43,3±1,8**      | 31,1±0,8                 | 38,1±1,3*       |
| абс. число | 0,49±0,01            | 0,78±0,03**     | 0,50±0,01                | 0,56±0,02       |
| CD8 %      | 22,9±0,8             | 22,2±1,2        | 22,1±0,9                 | 22,4±0,8        |
| абс. число | 0,37±0,01            | 0,40±0,02       | 0,36±0,01                | 0,38±0,01       |
| CD22 %     | 20,1±1,5             | 22,1±1,9        | 20,2±1,3                 | 21,8±1,5        |
| абс. число | 0,24±0,02            | 0,38±0,04       | 0,25±0,03                | 0,37±0,02       |
| CD4/CD8    | 1,38±0,03            | 1,95±0,05**     | 1,40±0,03                | 1,70±0,04**     |
| ЦІК г/л    | 4,68±0,15            | 2,48±0,15***    | 4,72±0,15                | 3,68±0,21*      |
| >19S %     | 20,9±2,2             | 45,5±1,9***     | 22,2±2,5                 | 34,1±2,1**      |
| г/л        | 0,98±0,09            | 1,13±0,05       | 1,05±0,10                | 1,25±0,08*      |
| 11–19S %   | 48,7±2,5             | 32,9±1,8**      | 45,6±2,3                 | 40,4±2,2*       |
| г/л        | 2,28±0,12            | 0,82±0,04***    | 2,15±0,13                | 1,49±0,08**     |
| <11S %     | 30,4±1,7             | 21,6±1,6**      | 32,2±1,8                 | 25,5±2,0*       |
| г/л        | 1,42±0,11            | 0,53±0,04***    | 1,52±0,11                | 0,94±0,07**     |

Примітка: Р розраховано між показниками до і після лікування: \* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ .

на гуморальні показники імунітету, що проявлялося зниженням концентрації ЦІК, нормалізацією їх молекулярного складу, перш за все зменшенням вмісту найбільш патогенних середньомолекулярних фракцій (11–19S). У хворих групи зіставлення було відзначено лише незначне поліпшення імунітологічних показників, при цьому зберігалися підвищеними рівень ЦІК і зсуви їх молекулярного складу, переважно за рахунок підвищення дрібно- та середньомолекулярних комплексів, що свідчило про збереження імунодефіциту. Таким чином, отримані дані свідчать, що включення ербісолу та циклоферону до курсу імунокорекції хворих на тяжку форму ЕП сприяло клінічному видужанню хворих та обумовлювало ліквідацію вторинного імунодефіцитного стану.

Диспансерний нагляд за перехворілими на ЕП протягом 12 міс. показує, що серед хворих, які отримували комбінацію ербісолу та циклоферону, суттєво зменшується частота розвитку синдрому післяінфекційної астеної та поліпшується імунологічний стан у період ранньої реконвалесценції.

### Висновок

Отримані результати дозволяють вважати перспективним і доцільним використання комбінації ербісолу та циклоферону в комплексі лікування хворих на тяжкі форми ЕП, оскільки це сприяє

нормалізації імунологічного гомеостазу та зменшує частоту імунодефіцитних станів у період реконвалесценції.

### Література

1. Никитин Е.В., Лоскутова И.В. Клинико-иммунологические особенности эпидемического паротита у взрослых // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ, 1998. – Вип. 2. – С. 100–106.
2. Чудна Л.М., Оксіук В.І. Борьба с детскими капельными инфекциями // Инфекційні хвороби. – 1996. – № 2. – С. 18–20.
3. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Лоскутова И.В. Эпидемический паротит: особенности клиники и современные подходы к лечению // Сучасні інфекції. – 1999. – № 3. – С. 94–98.
4. Астафьев Н.В. Эпидемический паротит // Инфекционные болезни / Под ред. В.И. Покровского. – М.: Медицина, 1996. – 370 с.
5. Парашук Ю.С. Бесплодие в браке. – Киев: Здоров'я, 1994. – 198 с.
6. Постовит В.А. Детские капельные инфекции у взрослых. – Л.: Медицина, 1982. – С. 142–143.
7. Фролов В.М., Колесниченко Г.И., Пересадин Н.А. Клинико-иммунологические особенности эпидемического паротита в современных условиях // Детские инфекции. – Киев: Здоров'я, 1991. – Вип. 19. – С. 35–41.
8. Бычкова Н.Г., Шипулин В.П., Фомина А.А., Бычкова С.А. Клинико-иммунологическая эффективность нового укра-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

инского препарата «Эрбисол» у больных с хроническим гепатитом // Врачеб. дело. – 1995. – № 3-4. – С. 65-71.

9. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы к разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса «Эрбисол» // Фармакологічний вісник. – 1998. – № 6. – С. 69-74.

10. Руденко А.А. Циклоферон: клиническое применение у взрослых. – Днепропетровск, 2000. – 36 с.

11. Романцев М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном: Руководство для врачей. – СПб, 1998. – 80 с.

12. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Баскаков И.Н. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // Лабор. дело. – 1989. – № 6. – С. 71-72.

13. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов, их диагностическое и прогностическое значение // Там же. – 1986. – № 3. – С. 159-161.

14. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов // Врачеб. дело. – 1990. – № 6. – С. 116-118.

© Книженко О.В., Ходак Л.А., 2003  
УДК 616.831-002:578.825.12-053.2

**О.В. Книженко, Л.А. Ходак**

## НАСЛІДКИ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ЕНЦЕФАЛІТІВ У ДІТЕЙ

Харківська медична академія післядипломної освіти, обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня м. Харків

*Наведено результати катamnестичного спостереження за 56 дітьми віком від 3 до 14 років, хворих на герпесвірусні енцефаліти. У 36 осіб встановлена герпесна етіологія, у 20 – цитомегаловірусна. Тільки у 4 дітей настало повне видужання. В інших був встановлений астеновегетативний синдром, спостерігалась вогнищева неврологічна симптоматика, інвалідизація. Наслідки після герпетичних енцефалітів ГЕ були тяжкими на відміну від цитомегаловірусних енцефалітів (ЦМВЕ).*

Герпесвірусні захворювання – одні з найактуальніших проблем серед інфекційної патології, особливо у дітей. Це пов'язано з їх широким розповсюдженням, частим пошкодженням нервової системи з розвитком енцефалітів, можливим летальним вислідом, хронізацією процесу, інвалідизацією [1, 2].

Частота герпесвірусних енцефалітів, за даними різних авторів, складає від 20 до 90 % [2-4].

## ERBISOL AND CYCLOFERON INFLUENCE ON CLINICAL IMMUNOLOGICAL PARAMETERS WITH SEVERE FORM OF EPIDEMIC PAROTITIS

I.V. Loskutova, V.M. Frolov

*SUMMARY. The efficacy of cycloferon and erbisol combination usage in complex therapy of the severe form of epidemic parotitis was established. Combination of these pharmacopreparations was shown to promote more rapid liquidation of infectious toxicosis and inflammatory changes in the damaged sialadens, to provide to decrease of complication development frequency (orchites and pancreatitis), to stimulate the immune indices. It can be a basis for recommending these preparations for usage in the complex therapy of epidemic parotitis.*

Якщо енцефаліти, викликані вірусом простого герпесу (ВПГ I і II типу) зараз широко вивчаються, то цитомегаловірусні енцефаліти описані в основному як наслідок вродженої цитомегаловірусної інфекції у дітей, а в дорослих і дітей старшого віку діагностуються недостатньо [5-7].

Багато дітей, які перенесли герпесвірусний енцефаліт у ранньому віці, надалі потребують медичної і соціальної допомоги протягом усього життя. Тому важливим є катamnестичне спостереження за дітьми, які перенесли герпетичні й цитомегаловірусні енцефаліти.

### Матеріали і методи

Під спостереженням протягом 1998-2003 рр. перебувало 104 хворих, в яких на підставі анамнестичних, клінічних, вірусологічних та інструментальних методів обстеження був діагностований вірусний енцефаліт.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Слід зазначити, що в структурі вірусних енцефалітів переважають енцефаліти, зумовлені герпесвірусами – у 63 хворих (60,6 %). З них у 41 (65,1 %) хворого енцефаліт зумовлений ВЗГ 1/2 типу і в 22 (34,9 %) хворих – ЦМВ.

Для дослідження використовувались сеча, кров, ліквор. Діагноз верифікували повним клініко-лабораторно-інструментальним дослідженням: цитоскопія, імуноферментний аналіз (ІФА), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), магнітно-резонансна томографія головного мозку (МРТ-ГМ), ехоенцефалоскопія (ЕХО-ЕС), електроенцефалографія (ЕЕГ).

Вивчивши особливості клінічного перебігу ГЕ і ЦМВЕ у дітей старшого віку (вік дітей становив від 3 до 14 років) у гострому періоді, ми продовжили спостереження за перехворілими дітьми через 6 міс. після виписки зі стаціонару, використовуючи клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження. Усі діти були оглянуті невропатологом, окулістом. Контрольне обстеження проводили в умовах денного стаціонару відділення нейроінфекцій обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова.

### Результати досліджень та їх обговорення

Під спостереженням перебувало 56 дітей, які перенесли герпесвірусний енцефаліт. 36 дітей хворіли на ГЕ, 20 – на ЦМВЕ.

У результаті катамнестичного спостереження були виявлені наступні наслідки захворювань: видужання; астено-вегетативний синдром; вогнищева неврологічна симптоматика; інвалідизація (табл. 1).

При неврологічному огляді 36 дітей, які хворіли на ГЕ, лише у 4 можна було говорити про видужання: відсутність скарг і повне збереження неврологічних функцій. При обстеженні 20 дітей, які перенесли ЦМВЕ, повного видужання в жодного з хворих не відзначалося. У 28 дітей після ГЕ зберігалися залишкові явища у вигляді астено-вегетативного синдрому. Після ЦМВЕ, на відміну від ГЕ, у всіх дітей мав місце астено-вегетативний синдром, який проявлявся церебрас-тенією. Відзначалися біль голови, запаморочення, підвищена стомлюваність і виснаженість, лабільність емоційних реакцій, нестерпність сильних подразників, а також порушення ритму сну й уваги. Вегетативна дисфункція у вигляді нестабільного артеріального тиску, пітливості й похолодання долонь і стоп, гіперемії чи блідості шкіри обличчя при хвилюванні була домінуючою після перенесеного ЦМВЕ. Найбільш серйозним наслідком після перенесеного ГЕ була вогнищева неврологічна симптоматика, що відзначалася у 13 з 36 дітей. У той же час при ЦМВЕ вона була тільки в 3 з 20 дітей (табл. 2).

Серед вогнищевої неврологічної симптоматики виділяли пірамідну, екстрапірамідну та атаксичний синдром.

Пірамідна симптоматика у 8 дітей з ГЕ проявлялася геміпарезами, порушенням черепно-мозкової іннервації. Відзначалася анізорефлексія глибоких рефлексів.

Таблиця 1

Висліди перенесених нейроінфекцій

| Етіологія | Видужання |          | Астено-вегетативний синдром |          | Вогнищева неврологічна симптоматика |          | Інвалідизація |          |
|-----------|-----------|----------|-----------------------------|----------|-------------------------------------|----------|---------------|----------|
|           | n         | % (M±m)  | n                           | % (M±m)  | n                                   | % (M±m)  | n             | % (M±m)  |
| ВПГ 1/2   | 4         | 11,2±2,4 | 28                          | 77,8±3,2 | 13                                  | 36,1±3,7 | 4             | 11,2±2,4 |
| ЦМВ       | -         | -        | 20                          | 100,0    | 3                                   | 15,0±2,7 | -             | -        |

Примітка. n – абсолютне число випадків.

Таблиця 2

Вогнищева неврологічна симптоматика у дітей після перенесених енцефалітів

| Етіологія | Вогнищева неврологічна симптоматика |    |                 |   |         |    |
|-----------|-------------------------------------|----|-----------------|---|---------|----|
|           | Пірамідна                           |    | Екстрапірамідна |   | Атаксія |    |
|           | I                                   | II | I               | I | I       | II |
| ВПГ 1/2   | 5                                   | 3  | 2               | - | 3       | -  |
| ЦМВ       | -                                   | -  | 2               | - | 1       | -  |
| Всього    | 5                                   | 3  | 4               | - | 4       | -  |

Примітка. I – легка, II – помірна вогнищева неврологічна симптоматика.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У патологічний процес були втягнуті III, IV, VI, VII, IX, X, XII пари черепних нервів. Привертала увагу горизонтальний ністагм при крайніх відведеннях очних яблук.

Тремор пальців рук, підвищення м'язового тону, гіперкінези розглядалися як екстрапірамідна симптоматика в 2 осіб одної і другої групи.

Атаксія у вигляді нестійкості в позі Ромберга відзначалася в 3 хворих з ГЕ й в 1 з ЦМВЕ.

Епілептичні пароксизми протягом перших 6 міс. після виписки зі стаціонару не повторювалися ні в кого.

Незважаючи на протівірусну терапію, проведено у останні роки у відділенні хворим з герпесвірусними енцефалітами, у 4 дітей ГЕ закінчився інвалідизацією. У 2 з них зберігалися грубі порушення вищих коркових функцій (зорова та слухова агнозія, апраксія, алалія), тетрапарез, акінетико-ригідний і гіперкінетичний синдроми, псевдобульбарні порушення, часті й поліморфні епілептичні напади. В інших 2 дітей відновилися рухові функції, відзначалася незначна позитивна динаміка в неврологічному статусі, що проявилось у появі елементів гнозису, праксису, мови. Однак, як і раніше, зберігалися грубі

поведінкові розлади (напади дисфорії, агресії), гіпомімія, олігофазія, гіперкінетичний, епілептичний синдроми, дієнцезальні порушення. Цим дітям було рекомендовано відновне лікування в умовах спеціалізованого психоневрологічного стаціонару.

Аналізуючи причини інвалідизації, було виявлено, що в 2 випадках мав місце гострий, блискавичний розвиток захворювання з утратою свідомості, судомним синдромом і дифузним ураженням корково-субкортикальних відділів лобової, тім'яної, скроневої і потиличної часток запального характеру з виникненням некротичних вогнищ, які реєструвалися при МРТ головного мозку в перші доби захворювання. Інвалідизація як результат ГЕ інших 2 дітей була зумовлена несвоечасною діагностикою і пізно початою й не цілком адекватною протівірусною терапією.

На відміну від гострого періоду, при спостереженні за хворими через 6 міс. гіпертензивний синдром був виражений незначно. Тільки у 4 дітей після ГЕ й у 1 дитини після ЦМВЕ зберігався стійкий гіпертензивний синдром II ступеня, що супроводжувався зниженням пульсації мозкових судин на 15-20 % (табл. 3).

Таблиця 3

Показники внутрішньочерепного тиску за даними ехоенцефалоскопічного дослідження

| Показник ВЧТ           | Етіологія енцефалітів |          |     |          | Р      |
|------------------------|-----------------------|----------|-----|----------|--------|
|                        | ВПГ 1/2               |          | ЦМВ |          |        |
|                        | п                     | % (M±m)  | п   | % (M±m)  |        |
| Гіпертензія I ступеня  | 12                    | 33,3±3,6 | 4   | 20,0±3,1 | P<0,01 |
| Гіпертензія II ступеня | 4                     | 11,1±2,4 | 1   | 5,0±1,8  | P<0,01 |
| Нормотензія            | 20                    | 55,6±3,8 | 15  | 75,0±3,2 | P<0,01 |
| Всього                 | 36                    | 100.0    | 20  | 100.0    | -      |

У всіх перехворілих дітей, незалежно від етіології енцефаліту, відзначалися зміни на ЕЕГ, значніші у тих, хто переніс ГЕ, на відміну від ЦМВЕ.

Електроенцефалографічне дослідження дітей після перенесених енцефалітів без вогнищевої неврологічної симптоматики виявило наявність легкої чи помірної іризації гіпоталамічних і мезенцефальних структур мозку.

У спостереженнях при наслідках з наявністю залишкових явищ після ГЕ на ЕЕГ визначалася помірна іризація дієнцезальної ділянки та середніх відділів стовбура мозку. Виявлено прямий корелятивний зв'язок між змінами альфа-ритму аж до його редукції і морфологічним ураженням утворень гіпоталамуса.

При ГЕ, що закінчилися інвалідизацією, у картині біоелектричної активності мозку дітей був відсутній основний ритм, що свідчило про пригнічення функцій гіпоталамуса.

Вірусологічне обстеження перехворілих дітей здійснювали за допомогою ІФА для визначення специфічних антитіл до ЦМВ і ВПГ 1/2.

Анти-ЦМВ IgM і анти-ВПГ 1/2 IgM в жодного з пацієнтів не були виявлені. Анти-ЦМВ IgG і анти-ВПГ 1/2 IgG у цих дітей зберігалися в помірних титрах (ОП<sub>сер.</sub> становила 0,8-1,2) протягом усього періоду спостереження.

У 20 реконвалесцентів, виписаних з неврологічною симптоматикою й інвалідизацією, було проведено контрольне обстеження крові методом ПЛР. ДНК

ВПГ 1/2 і ДНК ЦМВ виявлені не були, що свідчило про стійку ремісію герпесвірусної інфекції у дітей, які хворіли на енцефаліти. Цим дітям призначали повторні курси терапії, що складалась з ноотропів, судинних і седативних засобів. Подальше спостереження здійснювалося невропатологом за місцем проживання чи в дитячому неврологічному стаціонарі.

### Висновки

1. Незважаючи на можливості етіотропної терапії, яка дає змогу відвернути летальні наслідки, тільки в 4 з 56 (7,1 %) дітей відзначалось повне видужання, в інших – захворювання закінчилось соціальною дезадаптацією та інвалідизацією.

2. ГЕ на відміну від ЦМВЕ у дітей старшого віку вирізняється вищим ступенем тяжкості. Навіть при відносно нетяжкому перебігу герпесвірусних енцефалітів вони нерідко супроводжуються залишковими явищами.

### Література

1. Руденко А.О., Муравська Л.В., Чишкевич І.В. Актуальні питання герпесвірусних уражень нервової системи // Матер. міжнарод. наук.-практ. конф., присвяченої пам'яті Л.В. Громашевського. – Київ, 2002. – С. 290-294.
2. Whitley R.J. Viral encephalitis // N. Engl. J. Med. – 1990. – V. 323, N. 4. – P. 1242-1250.

3. Протас И.И. Герпетический энцефалит – клиника, патогенез, терапия: Руководство для врачей. – Минск, 2000. – 175 с.

4. Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н. Острые вирусные энцефалиты у детей. – М.: Медицина, 1990. – 254 с.

5. Матвеев В.А., Шевцова В.В. Клинико-лабораторная характеристика и исходы цитомегаловирусного энцефалита у детей // Педиатрия. – 1998. – № 5. – С. 72-75.

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

7. Eddiston M., Peacock S., Juniper M. et al. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients // Clin. Infect. Dis. – 1997. – V. 24. – P. 52-56.

### CONSEQUENCES OF HERPES-VIRUS ENCEPHALITES IN CHILDREN

O.V. Knizhenko, L.A. Khodak

*SUMMARY. The results of catamnetic observation of 56 3-14 year old children with herpesviruses encephalites are given. The herpesviral etiology was established in 36 children, cytomegaloviral one – in 20 patients. Complete convalescence was marked only in 4 children. The astheno-vegetative symptoms, the focal neurologic symptomatology, invalidisation were observed in other children. Outcomes of herpesviral encephalitis were more serious as compared with cytomegaloviral ones.*

© Жигарев Ю.О., 2003  
УДК 616.833+578.245.

**Ю.О. Жигарев**

## ЛАЗЕРНА ТЕРАПІЯ ГЕРПЕСВІРУСНИХ УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

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

*Проаналізовано застосування лазерної терапії (ЛТ) у комплексному лікуванні хворих з герпесвірусними ураженнями нервової системи. Представлено результати дослідження мікроциркуляції до початку лікування і після закінчення курсу ЛТ. Встановлено, що лікування лазером сприяє відновленню порушених мікроциркуляторних показників у більшості хворих. Використання ЛТ у комплексі з традиційними середниками*

*сприяє швидшому зникненню загальних клінічних і неврологічних симптомів та скороченню строків стаціонарного лікування.*

Лікування герпесвірусних уражень ЦНС – актуальне завдання сучасної медицини. За інформацією ВООЗ, смертність від герпетичної інфекції серед вірусних захворювань перебуває на другому місці (15,8 %) після вірусного гепатиту (35,8 %) [1].

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

З багатьох захворювань, викликаних герпесвірусами, найтяжчими вважаються ураження нервової системи. Різні автори відзначають летальність при цій патології до 20-40 %, а частоту інвалідизації – до 50 % [2-4]. Комплексні схеми терапії не завжди дають стійкий ефект, а тривале вживання протівірусних препаратів часто викликає ряд побічних явищ і алергічних реакцій. Зараз антигерпетички складають близько 80 % існуючих антивірусних препаратів, але вони далеко не завжди ефективні через недосяжність ерадикації вірусів з організму, розвиток резистентності вірусів до лікарських засобів, вироблення герпесвірусами в процесі еволюції механізмів, що сприяють їх виживанню – модифікація ефективності імунної відповіді хазяїна (молекулярна мімікрія) [5, 6].

У той же час деякими дослідниками встановлено, що провідним фактором патогенезу герпесвірусних уражень є мікроциркуляторні порушення, які розвиваються на тлі неспроможності гістогематичних бар'єрів, передусім, гематоенцефалічного [7]. Показано, що характерні зміни в головному мозку, які спостерігаються при герпесвірусних ураженнях, є не тільки наслідком прямої цитопатичної дії вірусу. Вони виникають у результаті складного каскаду патологічних процесів, в якому вірус відіграє роль «тригера» (пускового механізму). При цьому захворювання може здобувати рецидивний перебіг, симулюючи іноді подібні за клінічною картиною демієлінізуючі хвороби нервової системи [8].

З огляду на це нагальною потребою є пошук нових методів лікування, які впливали б на основні механізми патогенезу і забезпечували б перемогу над цією тяжкою недугою. Нині все більшу популярність здобувають сучасні немедикаментозні методи лікування, провідне місце серед яких займає лазерна терапія. Лікування впливом низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ) має переваги порівняно з іншими методами: неінвазивність, практична відсутність побічних явищ й алергічних реакцій, відносні дешевизна і простота застосування. НІЛВ супроводжується чіткими системними змінами, що свідчать на користь швидкої й, очевидно, обов'язкової генералізації впливу [9]. Дослідження останніх років вказують на те, що НІЛВ нормалізує нейро-імунно-ендокринні взаємодії у «великому регуляторному трикутнику», має модулювальний вплив на практично усі ланки імунітету й неспецифічної резистентності [10, 11]. У літературі є численні дані про здатність НІЛВ поліпшувати реологічні властивості крові, нормалізувати регіонарний крово-

обіг і мікроциркуляцію [12, 13]. Розвиток та удосконалення медичної техніки, успіхи в галузі розробки нової лазерної апаратури (лазерні матриці) дозволили оптимізувати схеми лазеротерапії, підвищити її ефективність.

Мета роботи – обґрунтувати застосування низькоінтенсивного лазерного випромінювання для лікування хворих на герпетичний енцефаліт з метою корекції мікроциркуляторних порушень.

### Матеріали і методи

Обстежено 56 хворих на енцефаліт герпетичної етіології віком від 15 до 56 років. Усім пацієнтам проведено комплексне клінічне, інструментальне, лабораторне обстеження при госпіталізації та в динаміці недуги. Діагноз встановлювали на підставі клінічних і лабораторних даних, а також з урахуванням обов'язкового МРТ-дослідження. Етіологія захворювання підтверджувалася знаходженням специфічних антивірусних IgM методом ІФА і визначенням фрагментів ДНК герпесвірусів методом ПЛР у сироватці крові та лікворі.

Усі пацієнти були розділені на 2 групи. До початку спостереження групи були однорідні за віком, статтю, характером основного захворювання. Першій групі хворих (16 осіб) у комплекс базисної терапії (протівірусні, десенсибілізуювальні препарати, імунокоректори, ноотропи, діуретики) включена лазеротерапія НІЛВ. 20 осіб, які лазером не опромінювалися, склали другу групу. Як джерело НІЛВ використовували гнучку фотонну матрицю Коробова «Барва – Флекс/К». Довжина хвилі випромінювання 650 нм, сумарна потужність лазерних діодів 120 мВт. Курс лікування становив 10-15 днів, по 1 процедурі на день. Опромінювали комірцеві й паравертебральні зони. Тривалість впливу на одне поле складала 5-7 хв, сумарна (на всі поля за один сеанс) не перевищувала 20 хв. Методика опромінення контактна, стабільна.

Для оцінки ефективності лікувальних заходів використовували клінічні критерії: нормалізація температури тіла, зникнення болю голови, слабкості, нормалізація даних неврологічного статусу (зникнення вогнищевої неврологічної симптоматики), дані МРТ-дослідження в динаміці (зникнення чи зменшення патологічних вогнищ у речовині головного мозку), дані лабораторних досліджень, визначення імунного статусу хворих у динаміці лікування. Для оцінки стану мікроциркуляторної ланки системи кровообігу методом біомікроскопії судин бульбарної кон'юнктиви (ББК) використовували щільну лампу «Karl Zeiss». У цьому дослідженні застосовували метод прямої неінвазивної неконтактної біомікроскопії мікросудин кон'юнктиви ока за методикою С.А. Селезньова та співавт. (1985) [14, 15]. Спеціальної підготовки поля зору не було.

Методичною основою дослідження стало використання групи простих і надійних морфометричних показників, що відображають найістотніші функціональні характеристики

стану мікроциркуляторного русла. За В.С. Волковим у модифікації В.В. Троцюк (1987) [16] визначали кон'юнктивальні індекси:  $KI_1$  – позасудинні зміни,  $KI_2$  – судинні зміни та  $KI_3$  – внутрішньосудинні зміни. Сума цих показників склала  $KI_0$  – загальний кон'юнктивальний індекс. Ступінь прояву ознак змін мікроциркуляції  $KI_1$ ,  $KI_2$ ,  $KI_3$  оцінювали за шкалою балів: 0 – ознаки відсутні, 1 – малопомітні зміни, 2 – різко виражені зміни. У процесі лікування проводили динамічне дослідження цих показників. Використовували збільшення від 32 до 56 (об'єктиви x4 і x7, окуляр x8). Під час ББК здійснювали фотографування (біомікроскопічне дослідження фіксувалося на кольоровій фотоплівці). Це дозволило об'єктивно стежити за динамікою стану мікроциркуляції та документувати результати дослідження. Визначали зміни артеріо-венулярного (А/В) співвідношення, кількості функціонуючих капілярів, рівномірності діаметра мікросудин та їх звивистості, наявність спазму судин і характер кровообігу за загальноприйнятими методиками [14-16]. Дослідження проводили в динаміці: до призначення лікування і на 14-у добу комплексної терапії. Нормальні величини досліджуваних показників отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб (контрольна група – КГ). Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою персонального комп'ютера з програмним забезпеченням *Statistica 6.0*.

### Результати досліджень та їх обговорення

Етіологічними агентами у 38 хворих були віруси простого герпесу 1-го і 2-го типів (HSV 1/2), у 14 – цитомегаловірус (CMV) і в 4 – вірус Епштейна-Барра (EBV). У 4 пацієнтів була діагностована асоційована герпесвірусна інфекція (HSV1/2+CMV). На МРТ-знімках у всіх хворих спостерігали вогнища ураження речовини головного мозку, причому не тільки його передніх відділів, що вважається типовим для герпесвірусного енцефаліту, але у деяких випадках і підкоркових структур. У всіх пацієнтів, поряд із загальноклінічними симптомами (гіпертермія, загальна слабкість, нудота, блю-

вання, біль голови та ін.), виявляли вогнищеву неврологічну симптоматику, яка залежала від локалізації вогнища ураження. Найчастіше спостерігали парези і паралічі різної локалізації, порушення чутливості, патологічні рефлексії, інтелектуально-мнестичні розлади. При комплексному імунологічному обстеженні виявлене збільшення загальної кількості лімфоцитів з порушенням співвідношення їх субпопуляцій і зниженням функціональної активності, підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), високий рівень клітинних і гуморальних аутоімунних реакцій до нейроспецифічних білків.

При оцінці стану мікроциркуляції у всіх хворих були виявлені істотні позасудинні, судинні та внутрішньосудинні зміни, яких не спостерігали в здорових осіб у контрольній групі (табл. 1).

Найчастіше серед мікроциркуляторних розладів реєструвалися:

- спастично-атонічна васкулопатія зі зменшенням середнього показника А/В співвідношення;
- перевага А/В співвідношення в межах 1/4–1/5, виражений спазм судин;
- порушення проникності судин, що проявлялося збільшенням частоти дифузного периваскулярного набряку;
- дистонія всіх ланок мікроциркуляторного русла, про що свідчила велика частота звивистості артеріол і капілярів (у 7-8 разів), нерівномірність їх діаметру;
- помірні зміни реологічних властивостей крові, переважно у вигляді дрібнозернистого кровообігу і його сповільнення;
- суттєве зниження кількості функціонуючих капілярів і висока частота виявлення анастомозів (ознака порушення перфузії тканин).

При порівняльній оцінці початкового стану мікроциркуляторного русла у хворих 1-ї і 2-ї груп статистично достовірні розбіжності не виявлені.

Таблиця 1

Мікроциркуляторні показники у здорових і хворих осіб залежно від етіології

| Показник      | Здорові особи<br>(n=20) | Хворі на               |                        |                       |
|---------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
|               |                         | HSV-інфекцію<br>(n=38) | CMV-інфекцію<br>(n=14) | EBV-інфекцію<br>(n=4) |
| $KI_1$ , бали | 0,05±0,04               | 0,76±0,07*             | 0,72±0,06*             | 0,73±0,05*            |
| $KI_2$ , бали | 2,55±0,20               | 6,50±0,15*             | 6,40±0,17*             | 6,30±0,15*            |
| $KI_3$ , бали | 0,70±0,14               | 3,40±0,19*             | 3,20±0,17*             | 3,40±0,15*            |
| $KI_0$ , бали | 3,25±0,35               | 10,90±0,50*            | 11,20±0,60*            | 11,30±0,70*           |

Примітки:  $KI_1$  – периваскулярний,  $KI_2$  – судинний,  $KI_3$  – внутрішньосудинний,  $KI_0$  – сумарний кон'юнктивальний індекс; \* – достовірна різниця порівняно з контрольною групою ( $P<0,01$ ); різниця між усіма групами достовірна ( $P<0,01-0,001$ ).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зіставлення динаміки основних клінічних симптомів дозволило встановити, що у пацієнтів, які отримували лазерне опромінення, порівняно з хворими контрольної групи, швидше знижувалася температура тіла, відновлювалися функції тазових органів, наростала сила в кінцівках, зникала вогнищева неврологічна симптоматика (табл. 2).

При повторному дослідженні імунного статусу в усіх хворих відзначали нормалізацію загальної кількості лімфоцитів зі збільшенням їх функціональної активності та нормалізацією співвідношення субпопуляцій. Рівні ЦІК, а також активність клітинних і гуморальних автоімунних реакцій у більшості хворих знижувались, однак не досягали нормальних значень.

При повторній ББК встановлено, що під впливом комплексного лікування з включенням лазеротерапії достовірно ( $P<0,001$ ) знизилася частота виявлення нерівномірності діаметра в усіх ланках мікроциркуляторного русла – артеріолах, венулах і капілярах, нормалізувалося А/В співвідношення. Нерівномірність просвіту капілярів після лікування не виявляли. Не відзначений і спазм судин, що реєструвався до початку лікування у всіх хворих 1-ї групи. У пацієнтів, які одержували лазеротерапію, достовірно знижувалася частота виявлення дифузійного периваскулярного набряку (на 37,3 % порівняно з 2-ю групою,  $P<0,05$ ). При вивченні внут-

рішньосудинних змін у пацієнтів 1-ї групи встановлене достовірне зменшення частоти виявлення дрібнозернистого (на 27,5 %,  $P<0,01$ ) й уповільненого (на 50 %,  $P<0,001$ ) кровоплину; гомогенний кровоток після лікування виявляли достовірно частіше (на 32,5 %,  $P<0,001$ ). Частота виявлення звивистості артеріол знизилася на 20 % ( $P<0,05$ ). Встановлено позитивну динаміку числа функціонуючих капілярів (табл. 3).

Таким чином, отримані результати свідчать про високу ефективність і перспективність застосування НІЛВ у корекції мікроциркуляторних розладів у хворих на енцефаліт герпесвірусної етіології.

### Висновки

1. У хворих з ураженнями нервової системи герпесвірусної етіології спостерігаються істотні зміни мікроциркуляторної ланки системи кровообігу:
  - спазм мікросудин;
  - зменшення середнього показника А/В співвідношення;
  - дистонія мікросудин і порушення їх проникності;
  - зниження кількості функціонуючих капілярів;
  - зміна реологічних властивостей крові.
2. Застосування лазеротерапії НІЛВ у хворих на герпетичний енцефаліт сприяло:

Таблиця 2

Середня тривалість основних клінічних і неврологічних симптомів у порівнюваних групах, дні ( $M\pm m$ )

| Показник                                                    | 1-а група  | 2-а група  | P      |
|-------------------------------------------------------------|------------|------------|--------|
| Тривалість температурної реакції                            | 5,98±0,57  | 10,30±1,35 | <0,001 |
| Слабкість                                                   | 12,72±1,24 | 27,04±4,18 | <0,001 |
| Біль голови                                                 | 9,83±1,16  | 22,13±4,16 | <0,001 |
| Ністагм                                                     | 4,50±0,80  | 7,96±1,88  | <0,05  |
| Згладження носо-губної складки                              | 1,84±0,56  | 5,76±1,81  | <0,01  |
| Девіація язика                                              | 3,38±0,78  | 4,13±1,12  | >0,05  |
| Запаморочення                                               | 1,98±0,39  | 5,48±0,99  | <0,001 |
| Нудота                                                      | 2,10±0,23  | 3,87±1,30  | <0,05  |
| Блювання                                                    | 1,22±0,15  | 2,26±0,55  | <0,01  |
| Промокування при виконанні пальце-носової проби             | 4,19±0,84  | 10,00±2,83 | <0,01  |
| Ригідність м'язів потилиці                                  | 9,93±0,88  | 14,30±2,05 | <0,05  |
| Симптом Керніга                                             | 11,48±0,84 | 16,78±2,55 | <0,01  |
| Симптом Брудзинського                                       | 9,97±0,94  | 12,39±2,52 | >0,05  |
| Симптом Нері                                                | 8,97±1,01  | 15,30±2,81 | <0,01  |
| Патологічні рефлекси                                        | 1,59±0,40  | 2,84±1,00  | >0,05  |
| Біль у місцях виходу потиличного і гілок трійчастого нервів | 4,17±0,77  | 6,83±2,02  | >0,05  |
| Тривалість перебування в клініці                            | 30,66±1,24 | 34,52±1,69 | <0,01  |

# ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Динаміка мікроциркуляторних показників у хворих обох груп (%)

| Ознака                                                                      | Контрольна група          | Дослідна група (n=16)        |                           | Основна група (n=20)        |                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                                                             |                           | до лікування                 | після лікування           | до лікування                | після лікування             |
| Периваскулярний набряк                                                      | 75,0                      | 95,0                         | 29,0                      | 100,0                       | 55,0                        |
| Судинна звивистість артеріол<br>змієподібна<br>шгопороподібна               | 10,0<br>50,0<br>0         | 80,0<br>83,8<br>6,2          | 60,0<br>100,0<br>0        | 77,0<br>60,0<br>0           | 77,0<br>80,0<br>0,0         |
| Судинна звивистість венул<br>змієподібна<br>шгопороподібна                  | 92,5<br>85,0<br>10,0      | 100,0<br>55,0<br>24,5        | 90,0<br>72,2<br>24,8      | 100,0<br>69,0<br>25,5       | 100,0<br>69,0<br>25,5       |
| Судинна звивистість капілярів<br>змієподібна<br>шгопороподібна              | 15,0<br>50,0<br>5,0       | 72,5<br>65,5<br>6,9          | 25,0<br>88,9<br>0         | 69,2<br>77,8<br>0           | 69,2<br>88,9<br>0           |
| А/В співвідношення 1/3                                                      | 87,5                      | 10,0                         | 80,0                      | 7,7                         | 66,2                        |
| А/В співвідношення 1/5                                                      | 0                         | 22,5                         | 0                         | 32,6                        | 16,4                        |
| А/В анастомози                                                              | 37,5                      | 90,0                         | 90,0                      | 86,7                        | 86,7                        |
| Клубочки (поодинокі)                                                        | 10,0                      | 25,0                         | 25,0                      | 16,3                        | 16,3                        |
| Кровоплин: гомогенний<br>дрібнозернистий<br>крупнозернистий<br>уповільнений | 10,0<br>10,0<br>0<br>10,0 | 22,5<br>68,5<br>5,0<br>61, 1 | 51,2<br>43,9<br>0<br>15,0 | 17,7<br>73,1<br>7,7<br>61,5 | 32,0<br>62,5<br>7,7<br>25,0 |
| Спазм судин                                                                 | 17,5                      | 100,0                        | 0                         | 92,3                        | 23,0                        |

- поліпшенню реологічних властивостей крові;
- зменшенню проникності мікросудин;
- відновленню кількості функціонуючих капілярів;
- зникненню їх спазму;
- нормалізації тонуусу мікросудин.

## Література

1. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Черных М.Д. Терапия герпетической инфекции. – С-Пб, 1993. – 39 с.
2. Казанцев А.П. Герпетическая инфекция: Пособие по инфекционным болезням. – С.-Пб., 1996. – С. 286-293.
3. Кононенко В.В., Муравська Л.В., Новікова О.В., Захарцев О.Ю. Випадки герпетичного енцефаліту на Україні // XII Укр. респ. з'їзд мікробіологів, епідеміологів і паразитологів: Тези доп. – Харків, 1991. – Т. 1. – С. 204.
4. Goldsmith S.M., Whiteley R.J. Herpes simplex encephalitis // Infections of the Central Nervous System / Ed.: H.P. Lambert, 1991. – P. 283-299.
5. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Gilden D.H. The expanding spectrum of herpesvirus infections of the nervous system // Brain Pathol. – 2001. – V. 11, N 4. – P. 440-447.
6. Хахалин Л.Н. Вирусы простого герпеса у человека // Consilium Medicum. – 1999. – № 1. – Т. 1. – С. 27-33.
7. Барштейн Ю.А., Кононенко В.В. Порушення функції і структури гематоенцефалічного бар'єру як патогенетичний фактор розвитку герпетичної інфекції головного мозку // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 1. – С. 15-19.
8. Кононенко В.В. Некоторые вопросы этиопатогенеза и патоморфологии менингоэнцефалитов герпетической этиологии // Современные аспекты военной медицины: Сб. научн. работ МНПК инфекционистов и эпидемиологов ВС Украины. – Киев, 1998. – С. 132.
9. Васильев Н.В., Коробов А.М., Коляда Т.И., Шахбазов В.Г. К итогам первого периода развития харьковской школы лазерной медицины // Фотобиология и фотомедицина. – 1998. – № 1. – С. 3-8.
10. Коляда Т.И., Волянський Ю.А., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптаційний синдром і імунітет. – Харків: Основа, 1995. – 310 с.
11. Kolyada T., Vasilyev N., Tarasenko T., Igumnova N. The influence of low-intensive laser radiation on the immunity and non-specific resistance // Proc. of International Laser Congress. – Athens, Greece, 25-28 Sept., 1996. – P. 169-173.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

12. Дуденко Г.И., Залюбовский В.М. Влияние лазеротерапии на реологические свойства крови при лечении острых тромбозов и трофических язв нижних конечностей // Немерикаментозные методы лечения в клинической медицине: Тез. докл. областной конф. – Харьков, 1982. – С. 75-76.

13. Дубенко Е.Г., Ескин А.Р., Левина В.М. Застосування лазерного випромінювання в клініці нервових хвороб // Фотобиологія і фотомедицина. – 1998. – № 1. – С. 43-48.

14. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. – М.: Медицина, 1984. – 495 с.

15. Селицкая Т.И., Лянков В.З., Запускалов И.В. Сосуды конъюнктивы глаза в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1990. – 278 с.

16. Троцюк В.В., Волков В.С. О применении конъюнктивальной биомикроскопии как метода изучения микрогемодинамики в клинике // Клин. медицина. – 1982. – № 7. – С. 14-19.

## LASER THERAPY OF HERPES-VIRAL DAMAGES OF NERVOUS SYSTEM

Yu.O. Zhyharev

**SUMMARY.** The experience of laser therapy (LT) application in complex treatment of patients with herpes-viral disorders of the nervous system are presented. The paper presents the results of microcirculation investigation before and after the treatment. Efficacy of LT in complex treatment of the herpes-viral disorders of the nervous system has been shown. It promotes the rapid disappearance of general clinical and neurological signs and shortening the term of hospital treatment.

© Шуляк В.І., 2003

УДК 616.831.9-002.1:612.015.3-085

**В.І. Шуляк**

## ВМІСТ SH-ГРУП КРОВІ ХВОРИХ НА МЕНІНГІТ І МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТ

Запорізький державний інститут удосконалення лікарів

*З метою вивчення концентрації SH-груп у сироватці крові та цільній крові, залежно від форми, тяжкості та наслідків захворювання, проаналізовано біохімічні показники у 75 хворих на менінгіт і менінгоенцефаліт. Уже на початку захворювання спостерігалось зниження вмісту тіолових груп. Одночасні зміни у сироватці крові та цільній крові, а також найзначніше зниження концентрації SH-груп спостерігалось у померлих.*

У хворих на менінгіт (М) і менінгоенцефаліт (МЕ) спостерігаються зміни, функціонально зв'язані з активними формами кисню (АФК) та процесами перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [1]. В умовах неконтрольованої генерації АФК переважаючою стає окисна модифікація білків, яка не регулюється, що призводить до втрати їх біологічної активності (ферментна активність, рецепторна, транспортна функції та ін.) [2].

Окисна модифікація білків генерує нові антигени і провокує імунну відповідь, що може спричинювати вторинне пошкодження інших біомолекул.

Найчутливішими до окиснення є SH-групи білків і низькомолекулярних сполук (глутатіон, цистеїн). Зменшення вмісту тіолових груп указує на різкі модифікації у структурі білків. Воно може бути пов'язане з пригніченням синтезу тіолів або блокуванням їх продуктами розпаду [3]. У свою чергу, тіолові сполуки, включені в склад ліпопротеїнових комплексів мембран, беруть участь у стабілізації й підвищенні резистентності клітинних мембран до пошкоджувальної дії ліпідних перекисів [4]. Невідповідність у рівновазі системи про- та антиоксидантів викликає лавиноподібну реакцію перекиснення, яка спричиняє загибель клітин, у тому числі таких, що складають основу гематолікворного та гематоенцефалічного бар'єрів, пошкодження яких відіграє важливу роль у патогенезі М та МЕ [3]. У доступній літературі ми не знайшли даних про модифікації рівня тіолових груп у сироватці крові й цільній крові при М і МЕ.

Метою роботи було вивчити концентрацію SH-груп у сироватці крові й цільній крові залежно від форми, тяжкості та наслідків М та МЕ.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Матеріали і методи

Рівень тіолових груп досліджено у 71 хворого на М і ME у 1-2-у добу перебування у лікарні. Визначення вмісту SH-груп у сироватці крові та цільній крові проводили способом В.Ф. Фоломеева [5], який ґрунтується на еквівалентній взаємодії молекулярного йоду з вільними тіоловими групами білків і низькомолекулярних сполук у присутності йодиду калію. Кількість йоду, який прореагував з тіогрупами, вимірюють у порівнянні дослідної й контрольної проби на спектрофотометрі.

Статистична обробка проведена за допомогою персонального комп'ютера.

### Результати досліджень та їх обговорення

Показники вмісту тіолових груп у сироватці крові й цільній крові залежно від форми захворювання наведені в таблиці 1.

У хворих на гнійний Г, гнійний ME та серозний М рівень тіолових груп у сироватці крові був достовірно знижений порівняно з контрольною групою; у цільній крові відзначена тенденція до його зниження. Найнижчий рівень тіолових груп у сироватці крові й цільній крові спостерігався у хворих на гнійний ME. Модифікації тіолових груп у цільній крові виявлені в меншому ступені, ніж у плазмі. Отримані дані свідчать про більшу інертність SH-груп гемоглобіну або про обмін тіо-

рупами між плазмою й еритроцитами. Можливо також, що в цьому виявляється спрямування адаптивних механізмів на збереження рівня тіолових груп еритроцитів, що несуть значне функціональне навантаження.

Залежність показників тіолових груп від ступеня тяжкості недуги наведена в таблиці 2.

Рівень тіолових груп у сироватці крові й цільній крові знижувався відповідно до зростання тяжкості захворювання і був достовірно нижчим від показників осіб контрольної групи. Одночасне зниження концентрації тіолових груп у сироватці крові й цільній крові та найнижчі її значення спостерігалися у померлих. Цей показник у них був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі. Таким чином, зниження показників антиоксидантної системи може розглядатися як декомпенсація пристосувальних можливостей клітинних і позаклітинних компонентів АОС у відповідь на збільшення екзогенних та ендогенних АФК.

### Висновки

1. У хворих на М і ME знижується вміст тіолових груп у сироватці крові та цільній крові залежно від форми, тяжкості й вислідів захворювання.
2. Рівень SH-груп у сироватці крові й цільній крові може розглядатися як важливий ранній кри-

Таблиця 1

Вміст тіолових груп у сироватці крові та цільній крові у хворих на М залежно від форми захворювання ( $M \pm m$ )

| Група                             | n  | Сироватка крові, ммоль/л | Цільна кров, ммоль/л |
|-----------------------------------|----|--------------------------|----------------------|
| Хворі на гнійний менінгіт         | 25 | $1,33 \pm 0,07^*$        | $13,99 \pm 1,48$     |
| Хворі на гнійний менінгоенцефаліт | 20 | $1,29 \pm 0,04^*$        | $12,02 \pm 1,92$     |
| Хворі на серозний менінгіт        | 26 | $1,30 \pm 0,05^*$        | $14,00 \pm 1,07$     |
| Контрольна                        | 30 | $2,04 \pm 0,06$          | $14,20 \pm 0,61$     |

Примітка (тут і далі): \* – достовірність розбіжностей порівняно з контрольною групою ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2

Вміст тіолових груп у сироватці крові та цільній крові у хворих на М залежно від тяжкості й вислідів захворювання ( $M \pm m$ )

| Група                             | n  | Сироватка крові, ммоль/л | Цільна кров, ммоль/л |
|-----------------------------------|----|--------------------------|----------------------|
| Середній ступінь тяжкості хвороби | 19 | $1,34 \pm 0,05^*$        | $13,24 \pm 1,12$     |
| Тяжкий ступінь хвороби            | 45 | $1,27 \pm 0,03^*$        | $11,43 \pm 1,16$     |
| Померлі                           | 7  | $1,25 \pm 0,06^*$        | $9,50 \pm 3,49^*$    |
| Контрольна                        | 30 | $2,04 \pm 0,06$          | $14,20 \pm 0,61$     |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

терій стану клітинних і позаклітинних компонентів захисних систем антиоксидантного напрямку.

3. Зниження вмісту тіолових груп у сироватці крові та цільній крові може бути передумовою летального висліду у хворих на М і МЕ. Дослідження вмісту тіолових груп у крові може бути перспективним щодо оцінки захисних компонентів гомеостазу і використане в якості діагностичного критерію тяжкості запального процесу й прогнозу М і МЕ на ранніх етапах захворювання.

### Література

1. Рослый И.М., Ромм А.Р., Азизова О.А., Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в крови больных гнойными менингитами // Пат. физиология и эксперимент. терапия. – 1990. – № 4. – С. 40-41.
2. Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л., Губский Ю.И. и др. Антиоксидантная система защиты организма // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – № 3. – С. 24-31.
3. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс – общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1996. – № 2. – С. 111-114.
4. Аматауни В.Г., Захарян А.К. Сопряженность изменений катехоламинов, тиоловых соединений и перекисного окисле-

ния липидов при бронхиальной астме // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37, № 2. – С. 63-66.

5. Фоломеев В.Ф. Фотоколориметрический ультраметод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови // Лабор. дело. – 1981. – № 1. – С. 33-35.

### THE CONTENTS OF SH-GROUPS IN BLOOD OF THE PATIENTS WITH MENINGITIS AND MENINGOENCEPHALITIS

V.I. Shulyak

*SUMMARY. With the purpose of study of concentration of SH-groups in serum and integral blood in dependence on the form, the severity of duration and outcomes of disease are analysed biochemical parameters in 75 patients with meningitis and meningoencephalitis. Even in the initial term of disease the decrease of the contents of SH-groups was observed. Simultaneous changes in serum and integral blood, and also the most appreciable decrease of concentration of SH-groups was observed in the died patients.*

© Москалюк В.Д., 2003  
УДК 616.921.5-036.2 (477.85)

**В.Д. Москалюк**

## КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИПУ А ВОРГАНІЗОВАНОМУ КОЛЕКТИВІ ПІД ЧАС ЕПІДЕМІЇ 2003 РОКУ

Буковинська державна медична академія

*Вивчено клініко-епідеміологічні особливості грипу, викликаного вірусом типу А. Встановлено, що найбільше випадків хвороби зареєстровано в епідемічний період (січні-лютому). Хвороба зберігала свої типові риси. У 34 (75,5 %) хворих був легкий ступінь тяжкості, в 11 (24,5 %) – середній. Ускладнення не розвивалися.*

Незважаючи на значні успіхи вакцинопрофілактики і хіміотерапії, грип та інші гострі респіраторні

вірусні захворювання залишаються неконтрольованими інфекціями, складаючи до 70 % всієї інфекційної захворюваності [1]. Вони, за своїм соціальним значенням, великими збитками, що завдаються здоров'ю населення й економіці країни, посідають перше місце серед всіх хвороб людини [2, 3]. Захворюваність на грип та інші ГРЗ перевищує сумарну захворюваність на всі інші інфекції. ГРВІ зумовлюють 10-50 % тимчасової непрацездатності населення [2]. Усі епідемії грипу та інших ГРВІ су-

проводжуються розвитком ускладнень у вигляді пневмонії, менінгеального синдрому, менінгіту, менінгоенцефаліту, гострої серцево-судинної недостатності та ін. [4-6]. У «грипозні» сезони підвищується показник смертності населення, особливо у групах ризику [7]. Виходячи з вищевикладеного, вивчення клініко-епідеміологічних особливостей грипу А на сучасному етапі є актуальним.

### Матеріали і методи

Проведено клініко-епідеміологічний аналіз захворюваності на грип А за період 2003 р. у 45 військовослужбовців строкової служби Чернівецької області чоловічої статі віком від 18 до 20 років. Етіологія грипу була підтверджена методом імуноферментного аналізу (визначення антигенів у мазках з носоглотки та імуноглобулінів М у сироватці крові). Результати дослідження свідчили про домінуючу роль вірусу грипу H3N2.

### Результати досліджень та їх обговорення

Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в січні-лютому. 18 (40,0 %) пацієнтів були госпіталізовані у перший день недуги, 27 (60,0 %) – на другий.

Контакт з хворими на ГРВІ відмічали 28 (62,2 %) госпіталізованих. Решта осіб хворобу пов'язувала з переохолодженням. Спалах захворювання зумовила скупченість військовослужбовців (казармене проживання, найбільш доступний механізм зараження – повітряно-крапельний та інші фактори). На малюнку 1 зображена щотижнева динаміка захворюваності на грип А. Пік захворюваності припав на початок лютого.

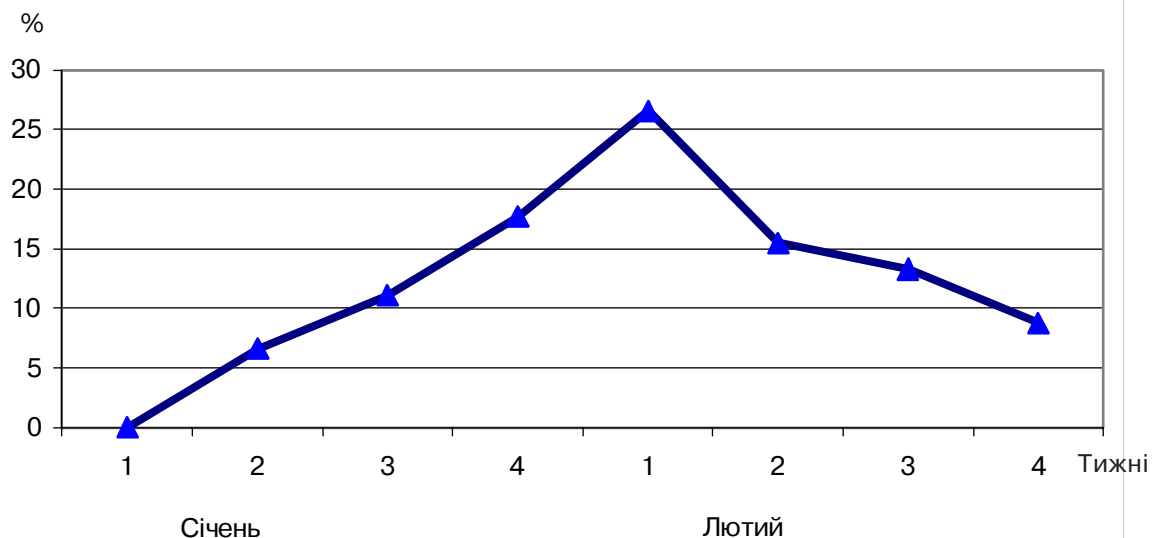
У пацієнтів, які були госпіталізовані в перший день хвороби, був виражений інтоксикаційний синдром, що проявлявся ознобом, на зміну якому приходили відчуття жару, біль голови, з локалізацією переважно в ділянці лоба і скронь й в очних яблуках. Хвороба проявлялась світлобоязню, загальною слабкістю, розбитістю, порушенням сну. 34 (75,5 %) пацієнти скаржились на біль і першіння в горлі, 22 (48,8 %) відзначали напади трахеїту, які клінічно проявлялися болем за грудиною і вздовж трахеї, надсадним сухим кашлем. 5 (11,1 %) осіб скаржились на нудоту та кількаразове блювання. У всіх хворих спостерігались гіперемія обличчя, кон'юнктиви, гарячковий блиск очей. Слизова оболонка носоглотки, м'якого і твердого піднебіння була гіперемічна та набрякла. У 10 (22,2 %) пацієнтів були збільшеними мигдалики. У більшості – 32 (71,1 %) хворих – вислуховували везикулярне дихання, у 13 (28,8 %) – везикулярне дихання з жорстким відтінком. Легкий ступінь тяжкості діагностовано у 34 (75,5 %) пацієнтів, середній – в 11 (24,5 %).

У пацієнтів, які були госпіталізовані на 2-й день хвороби, переважав катаральний синдром. З'являвся нежить із серозними виділеннями з носа. Кашель ставав менш надсадним, з виділенням харкотиння.

Температурна реакція залежала від ступеня інтоксикації і складала в середньому ( $37,4 \pm 1,2$ ) °C при легкому ступені, ( $38,2 \pm 0,2$ ) °C – при середньому.

З боку червоної крові як в період розпалу, так і в період одужання змін не було.

У 15 (33,4 %) хворих відзначали лейкопенію з відносним лімфоцитозом. У 3 (6,6 %) осіб спосте-



Мал. 1. Щотижнева динаміка захворюваності на грип А в епідемічний період 2003 р.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рігався незначний паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули вліво, який швидко зникав. ШОЕ була в межах норми.

При повторному обстеженні показники білої крові нормалізувались.

За даними пневмотахометрії у 3 (6,6 %) осіб виявлено порушення функції зовнішнього дихання І ступеня за рестриктивним типом. Після проведеного лікування вказані зміни зникали.

Ускладнення не розвивались.

Таким чином, проведений аналіз свідчить, що епідемія грипу А розпочалась в епідемічний період, супроводжувалась типовим перебігом. Рання госпіталізація хворих (1-2-й день захворювання) сприяє, переважно, легкому ступеню хвороби, запобігає розвитку ускладнень.

### Висновки

1. Епідемія грипу А розпочалась із середини січня і тривала до кінця лютого.
2. Пік захворюваності зареєстровано на початку лютого.
3. Хвороба зберігала свої типові риси. У більшості пацієнтів ступінь тяжкості недуги був легким, без ускладнень.

### Література

1. Сухинин В.П., Зарубаев В.В., Платонов В.Г. и др. Защитное действие циклоферона при экспериментальной грипп-

позной инфекции // Вопросы вирусологии. – 2000. – Т. 45, № 5. – С. 26-30.

2. Исаков В.А. Клинико-патогенетические аспекты тяжелого гриппа // Алергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 136-144.

3. Карпунин Г.И. Грипп. – С-Пб: Гиппократ, 2001. – 359 с.

4. Возіанова Ж.І., Печінка А.М. Грип // Лікування та діагностика. – 2002. – № 2. – С. 23-30.

5. Андрейчин М.А. Гострі респіраторні хвороби: Лекції. – Тернопіль, 1999. – 25 с.

6. Руденко А.А., Муравская Л.В., Пархомец Б.А. Пост-гриппозные осложнения // Журнал практического врача. – 1997. – № 1. – С. 10-13.

7. Таточенко В.К. О вакцинации против гриппа // Леч. врач. – № 8. – С. 20-25.

### CLINICO-EPIKEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INFLUENZA A IN ORGANIZED BODY OF PEOPLE DURING THE EPIKEMICS IN 2003

V.D. Moskaliuk

*SUMMARY. The clinico-epidemiological peculiarities of the influenza course caused by the type A virus have been studied. It has been established that the highest disease incidence was registered during the epidemic period (January-February). The disease preserved its typical features. The clinical course was mild in 34 (75,5%) patients, in 11 (24,5 %) – the disease was of average severity. No complications developed.*

© Грищук Л.А., 2003

УДК 616.24-002.5-02:616.36]-06:616.71-007.234

Л.А. Грищук

## СТАН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПЕЧІНКИ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Досліджено стан мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у 63 хворих на туберкульоз легень, серед яких у 33 спостерігалась супутня патологія печінки. Встановлено, що в 72,7 % хворих на туберкульоз легень із супутньою патоло-

гією печінки зменшується МЩКТ до рівня остеопенії та остеопорозу.

Проблема лікування туберкульозу із супутньою патологією печінки є доволі актуальною [1]. У ви-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

падках такого поєднання ураження печінки може бути зумовлене різними чинниками та патологічними механізмами. Захворювання печінки можуть виникати в результаті специфічного ураження, а також внаслідок туберкульозної інтоксикації. До того ж, при тривалій антимікобактерійній терапії нерідко розвиваються й медикаментозні гепатити [2-4].

Печінка відіграє велику роль у регуляції кальцієвого обміну й одночасно впливає на стан МЩКТ. Порушення функції печінки може призвести до виникнення остеопенії та остеопорозу [5, 6]. У літературі недостатньо висвітлене питання стану МЩКТ у хворих на туберкульоз легень із супутньою патологією гепатобіліарної системи, що й спонукало нас зайнятися вивченням цієї проблеми.

Мета роботи – вивчення стану МЩКТ у хворих на туберкульоз легень із супутньою патологією печінки, враховуючи вік, стать, клінічну форму туберкульозу легень, характер ураження гепатобіліарної системи та ефективність лікування.

### Матеріали і методи

Обстежено 63 хворих на туберкульоз легень віком від 16 до 63 років, які перебували на лікуванні в протитуберкульозному диспансері. МЩКТ поперекового відділу хребта визначали методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії на денситометрі DRX-A виробництва «Lunar Corporation» у консультативно-лікувальному центрі Тернопільської медичної академії. Контролем була реферативна база фірми «Lunar Corporation». Стан МЩКТ визначали за критеріями ВООЗ у регіоні дослідження  $L_1-L_4$ . Аналіз проведений за показником BMD (bone mineral density) – мінеральна щільність кісткової тканини, або густина кісткової тканини, критерієм «Young Adult-T-score» та BMC (Bone mineral content) – вміст мінералів у кістковій тканині. Із загальної кількості хворих на туберкульоз легень у 33 спостерігалась супутня патологія печінки. Отримані результати дослідження статистично обробляли з обчисленням показника достовірності.

### Результати досліджень та їх обговорення

Проаналізовані денситометричні показники групи хворих на туберкульоз легень із супутніми захворюваннями печінки (33 хворих – основна група) та без них (30 пацієнтів, контрольна група), групи обстежених були аналогічні за віком, статтю, клінічними формами туберкульозу легень.

Як видно з таблиці 1, за всіма показниками спостерігалась достовірна різниця між особами обох груп, тобто у хворих на туберкульоз легень із супутньою патологією печінки значно знижена МЩКТ.

Залежно від стану МЩКТ хворі із супутньою патологією за критерієм Т були розподілені на три підгрупи: 1-а (9; 27,3 %) – з нормальним рівнем МЩКТ, 2-а (14; 42,4 %) – з остеопенією, 3-я (10 осіб; 30,3 %) – з остеопорозом (ОП).

Лише у 27,3 % осіб констатований нормальний рівень МЩКТ, у той час як у більшості хворих (72,7 %) кісткова маса була зменшена ( $P<0,05$ ).

В основній групі співвідношення між чоловіками та жінками було приблизно однаковим. Переважали особи віком від 21 до 40 років і, передусім, вперше виявлені хворі на туберкульоз легень. У пацієнтів 1-ї підгрупи шкідливих звичок не було, а у 2-й та 3-й підгрупах курили 36,4 % та зловживали алкоголем 24,2 % хворих. До речі, зловживання алкоголем слід вважати фактором ризику розвитку остеопенії та остеопорозу у хворих на туберкульоз легень і, передусім, із супутньою патологією печінки.

Остеопенія вдвічі частіше спостерігалась у хворих на інфільтративний і фіброзно-кавернозний туберкульоз легень із супутньою патологією печінки ( $P<0,05$ ), ніж при дисемінованій та вогнищевій клінічних формах.

Характеристика супутніх захворювань печінки наведена в таблиці 2.

Таблиця 1

Характеристика стану МЩКТ у хворих на туберкульоз легень

| Хребець   | BMD (г/см <sup>2</sup> ) |            | Young Adult, Т, ум. од. |             | BMC (г)    |             |
|-----------|--------------------------|------------|-------------------------|-------------|------------|-------------|
|           | К                        | С          | К                       | С           | К          | С           |
| $L_1$     | 1,33±0,02                | 0,98±0,02* | -0,20±0,29              | -1,41±0,18* | 15,29±0,64 | 12,47±0,49* |
| $L_2$     | 1,21±0,03                | 1,07±0,03* | -0,18±0,26              | -1,32±0,22* | 17,41±0,70 | 14,81±0,64* |
| $L_3$     | 1,24±0,03                | 1,10±0,02* | 0,12±0,26               | -1,05±0,21* | 19,87±0,74 | 16,10±0,59* |
| $L_4$     | 1,21±0,03                | 1,06±0,03* | -0,17±0,25              | -1,38±0,23* | 22,09±0,81 | 18,26±0,56* |
| $L_{1-4}$ | 1,19±0,03                | 1,05±0,02* | -0,08±0,24              | -1,26±0,20* | 74,74±2,76 | 62,51±2,23* |

Примітки: \* – достовірна різниця ( $P<0,05$ ) між групами, К – хворі на туберкульоз легень без супутньої патології, С – хворі на туберкульоз легень із супутньою патологією печінки.

Супутні захворювання печінки у хворих на туберкульоз легень

| Діагноз           | Підгрупа  |      |            |      |            |      | Разом (n=33) |      |
|-------------------|-----------|------|------------|------|------------|------|--------------|------|
|                   | 1-а (n=9) |      | 2-а (n=14) |      | 3-я (n=10) |      |              |      |
|                   | абс.      | %    | абс.       | %    | абс.       | %    | абс.         | %    |
| Токсичний гепатит | 3         | 9,1  | 5          | 15,2 | 1          | 3,0  | 9            | 27,3 |
| Хронічний гепатит | 5         | 15,1 | 9          | 27,3 | 9          | 27,3 | 23           | 69,7 |
| Цироз печінки     | 1         | 3,0  | -          | -    | -          | -    | 1            | 3,0  |

У цілому болі в правому підребер'ї відзначали 42,4 % хворих, збільшення печінки констатовано у 54,5 %. У всіх 3 підгрупах переважав хронічний гепатит (69,7 %), який в осіб зі зниженою МЩКТ (остеопенією та остеопорозом) спостерігався частіше, ніж в осіб з нормальною МЩКТ ( $P < 0,05$ ). Можливо, хронічний гепатит є важливим патогенетичним фактором зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Антимікобактерійна терапія проводилась згідно зі схемами ВООЗ з одночасним застосуванням патогенетичних засобів, зокрема гепатопротекторів (силібору, карсилу, есенціале, тіотриазоліну тощо).

Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень із супутніми захворюваннями печінки доволі низька (значне покращення констатоване лише у 18,2 %, покращення – у 39,4 % хворих) порівняно з пацієнтами без ураження печінки (відповідно – 23,3 та 46,7 %). До того ж, ефективність лікування у хворих з поєднаною патологією ще нижча при зменшенні МЩКТ (остеопенії та остеопорозі).

### Висновки

1. У хворих на туберкульоз легень із супутніми захворюваннями печінки зниження МЩКТ (остеопенія та остеопороз) спостерігається в 72,7 % випадків.

2. Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень із супутньою патологією печінки доволі низька, особливо при зменшенні МЩКТ, що вимагає додаткового застосування тривалої коригуючої патогенетичної терапії.

### Література

1. Гришук Л.А. Частота і структура порушень гепатобіліарної системи у хворих на туберкульоз легень // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 4. – С. 55-57.
2. П'ятночка І.Т., Гришук Л.А., Паламар М.В. Ураження печінки у хворих на туберкульоз // Там само. – 2001. – № 2. – С. 74-79.
3. Brande van de P., Steenbergen M., Venvoort B et al. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 1995. – V. 152, N 5, Pt 1. – P. 1705-1708.
4. Краснов В.А., Роньжина Е.Г., Петренко Т.И. и др. Особенности течения туберкулеза легких у больных с патологией печени // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 4. – С. 26-28.
5. Андрейчин М.А., Вишневська Н.Ю. Вплив хронічних гепатитів В і С на стан кісткової тканини // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 2. – С. 24-27.
6. Suzuki K., Arachova Y., Chiro S., Iagi K. Hepatic osteodystrophy // Nippon Rincho. – 1998. – V. 56, N 6. – P. 1604-1608.

### BONE TISSUE MINERAL DENSITY CORTICAL BONE IN PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS ACCOMPANIED BY LIVER PATHOLOGY

L.A. Hryshchuk

**SUMMARY.** The condition of bone tissue mineral density was investigated in 63 patients with lung tuberculosis. Among them in 33 patients was observed accompanied liver pathology. It was established accompanied liver pathology. It was established that in 72,7 % patients with lung tuberculosis accompanied by liver pathology bone tissue mineral density decreased to the level of osteopenia and osteoporosis.

© Козько В.М., Краснов М.І., Копча В.С., Юрко К.В., 2003  
УДК 616.935-085.28-036.8

**В.М. Козько, М.І. Краснов, В.С. Копча, К.В. Юрко**

## **КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ШИГЕЛЬОЗУ ПРОБІОТИКАМИ**

Харківський державний медичний університет,  
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Обстежено 72 хворих на гострий шигельоз. Показано, що під дією *Saccharomyces boulardii* підвищується кількість лактобактерій і біфідобактерій і зменшується число умовно-патогенної мікрофлори. Призначення ентеролу хворим на гострий шигельоз дозволяє скоротити тривалість захворювання. Доведена можливість застосування ентеролу в якості монотерапії у хворих з легким ступенем тяжкості шигельозу.

Дослідження, які проводились в Україні впродовж останніх 20 років, довели, що культури шигел, які циркулюють на певній території, швидко стають резистентними до найпоширенішої етіотропної терапії. Ці здатності, пов'язані з плазмідною резистентністю, найбільш притаманні для *S. flexneri* [1]. Етіотропна терапія шигельозу буває складною, оскільки крім антибіотикорезистентності існує другий негативний фактор, пов'язаний з деструктивним впливом препаратів на мікрофлору товстої кишки [2].

Порівняно з хіміопрепаратами, антибіотики мають найбільший руйнівний ефект на облигатну анаеробну флору біоценозу товстої кишки, яка займає 4/5 всієї бактерійної маси і тому є основою колонізаційної резистентності кишечника [2, 3]. Інші хіміопрепарати впливають на біоценоз кишечника дещо менше [2].

Порушення мікробіоценозу товстої кишки відіграє важливу роль в патогенезі шигельозу і суттєво впливає на процеси санації організму хворого. З порушенням мікробіоценозу пов'язані невдачі терапії дизентерії, які зводяться до тривалого бактеріоносійства, затяжного або хронічного перебігу недуги [2, 4].

Патогенетично обґрунтована комплексна терапія шигельозу із застосуванням бактерійних препаратів. Тому за останні 60 років широко здійснюються дослідження в напрямку розробки нових пробіотиків з чітко спрямованими властивостями. Незважаючи на багатий арсенал новітніх

пробіотиків, складність порушень мікробіоценозу товстої кишки зумовлює відсутність уніфікованого препарату, який можна було б призначати в гострому періоді, у реконвалесцентів і в комбінації з етіотропними середниками.

Бактерійні препарати на основі штамів *E. coli*, *Lactobacterium spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *B. subtilis* не призначаються при паралельному використанні етіотропної терапії, тому що вони не володіють резистентністю до антибактерійних препаратів [2, 5]. Застосування бактерійних середників не приводить до очікуваного ефекту тому, що використовувані мікроорганізми з багатьох причин не мають змоги прикріпитися до ентероцитів. Найважливішою причиною відсутності колонізаційної переваги мікроорганізму пробіотика є відсутність вакантного місця на стінці товстої кишки, зайнятої патогенною та умовно-патогенною флорою. Ця обставина зумовлює практично негайну втрату лікувального ефекту після припинення вживання пробіотика [3, 6, 7].

Достатньо перспективним є призначення пробіотиків, вироблених на основі дріжджових грибів *Saccharomyces*. Позитивною стороною є можливість використання цих препаратів паралельно з антибактерійною терапією. Крім цього, вони характеризуються природним значним антагоністичним впливом на патогенну та умовно-патогенну флору. У клінічній практиці використовуються штами двох видів *Saccharomyces*. Такі препарати, як карболеур та карбофажил, містять культуру *S. cerevaisae*, яка комбінується із сорбентом. Ці препарати знайшли широке використання при багатьох гострих кишкових інфекціях [8].

Порівняльний мікробіологічний аналіз показав, що терапевтична активність *S. boulardii* перевищує таку *S. cerevaisae* [8, 9].

Ентерол містить *S. boulardii*, виділений з рослини ліхей в Індокитаї. Лікувальні дріжджі характеризуються антагоністичним ефектом до патоген-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

них і умовно-патогенних мікроорганізмів. Дріжджова культура *S. boulardii* підвищує місцевий імунітет шляхом збільшення продукції IgA та інших імунoglobulinів [9].

Ентерол діє ще й антитоксично щодо ентеротоксинів. Механізм антитоксичної дії пов'язаний з продукуванням нейтралізувального фактору, який впливає на інтестинальні клітини через рецептор, пов'язаний з G-протеїном, а також з адгезією до ентероцитів, що є причиною зниження секреції солей і води. Культура *S. boulardii* підвищує активність дисахаридаз тонкої кишки (лактази, сахарази, мальтази) [8, 9].

Показанням до призначення препарату є антибіотикоасоційовані діареї, псевдомембранозний коліт, діарея мандрівників тощо [10].

Метою дослідження було встановити ефективність ентеролу в комплексній терапії гострої дизентерії.

### Матеріали і методи

Під спостереженням було 72 хворих на гострий шигельоз. У 56 (77,8 %) осіб виділена *S. flexneri 2a*, у 16 (22,2 %) – *S. sonnei*. Хворі були розділені на дві рівноцінні групи за статтю та віком, а також клінічними формами та ступенем тяжкості. У дослідження були включені пацієнти віком від 17 до 51 року.

Першу групу склали 30 хворих на гострий шигельоз, які в якості етіотропної терапії отримували норфлоксацин у добовій дозі 800 мг протягом 5 діб.

Друга група – 30 пацієнтів, яким призначали ентерол (добова доза 750-1500 мг) у комплексі з норфлоксацином (добова доза 800 мг). Доза ентеролу залежала від тяжкості діарейного синдрому [11]. Тривалість використання норфлоксацину у хворих другої групи не перевищувала 3 діб. Обидві групи були зіставні за етіологією недуги.

У 12 обстежуваних осіб ентерол використовували в дозі 500-1750 мг на добу протягом 5 діб як монотерапію. Ця група була сформована з хворих, у яких недуга мала легкий ступінь тяжкості.

Контроль ефективності терапії здійснювали на підставі динаміки клінічних даних і складу мікрофлори товстої кишки. Хворих обстежували двічі: до лікування та на 7-8-му добу після початку терапії. У пацієнтів досліджували кількісний та якісний склад біоценозу кишечника [12].

Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням програмного продукту *Microsoft Excel 2000* [13].

### Результати досліджень та їх обговорення

Гастроентероколітна форма гострого шигельозу спостерігалася у 47 (65,3 %) хворих.

Типова колітна форма відзначалася у 25 (34,2 %) осіб. Захворювання середнього ступеня тяжкості встановлене у 60 (83,3 %) пацієнтів. У 69,4 % хворих шигельоз був пов'язаний з харчовим шляхом передачі збудника.

У хворих з гастроентероколітною формою початок недуги був гострим: вже у перші години відзначали фебрильну гарячку, блювоту, нудоту, запаморочення і біль голови.

Фебрильна температура тіла зареєстрована у 45 (62,5 %) пацієнтів, висока – у 10 (13,9 %) хворих. Протягом перших 12-18 год випорожнення мали ентеритний характер, але пізніше розвивалася типова колітна діарея. У початковому періоді шигельозу біль локалізувався внизу живота у 40 (59,6 %) хворих, на другу добу тенезми турбували 44 (93,6 %) осіб. При об'єктивному обстеженні спостерігали характерні для шигельозу симптоми – ущільнення, болючість сигмоподібної кишки. Копрологічне дослідження підтверджувало ураження товстої кишки та давало змогу встановити його ступінь.

При використанні ентеролу разом з норфлоксацином суттєво вкорочувалась тривалість діареї та болю у животі (табл. 1). Застосування ентеролу у комплексі з норфлоксацином приводило й до достовірного зменшення кратності випорожнень на 4-у добу лікування.

При оцінці мікробіологічних показників встановлено, що у пацієнтів обох груп суттєво порушувався баланс нормальної мікрофлори. Так, у період розпалу недуги достовірно зростала кількість представників аеробної мікрофлори: умовно-патогенних ентеробактерій та коків.

У таблиці 2 наведено показники, які свідчать про те, що після лікування простежувалась деяка різниця у біоценозі товстої кишки. Так, у другій групі достовірно зростала кількість представників анаеробної (біфідо- та лактобактерій) та зменшувалась – умовно-патогенної мікрофлори. Привертає увагу і той факт, що практично відновлювався кількісний та якісний склад *E. coli*.

Використання норфлоксацину не впливало на кількість анаеробної мікрофлори товстої кишки у хворих на гострий шигельоз, але воно відбивалося на якісних показниках *E. coli*. Зокрема з'являлися гемолітичні варіанти, зростала кількість лактозонегативних штамів. Під впливом норфлоксацину зменшувалась кількість латозопозитивних *E. coli* (табл. 2).

Гемолітичні штами *E. coli* були виділені у 26,7 % хворих 1-й групи. У 2-й групі такі варіанти *E. coli*

# ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Порівняльна характеристика симптомів у хворих обох груп ( $M \pm m$ )

| Клінічні дані                  | 1-а група (n=30),<br>норфлораксацин | 2-а група (n=30),<br>ентерол+норфлораксацин |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|
| Частота діареї                 |                                     |                                             |
| до початку лікування, раз/добу | 18,2 $\pm$ 5,8                      | 16,9 $\pm$ 8,0                              |
| 4-та доба терапії, раз/добу    | 4,8 $\pm$ 1,2                       | 1,6 $\pm$ 0,7*                              |
| Тривалість, доби               |                                     |                                             |
| діареї                         | 7,4 $\pm$ 1,3                       | 4,7 $\pm$ 1,1*                              |
| болю в животі                  | 4,9 $\pm$ 0,6                       | 3,0 $\pm$ 0,4*                              |
| нездужання                     | 7,2 $\pm$ 1,5                       | 4,3 $\pm$ 1,0                               |
| гарячки                        | 6,1 $\pm$ 1,5                       | 5,3 $\pm$ 1,1                               |
| порушення апетиту              | 3,3 $\pm$ 0,7                       | 4,8 $\pm$ 1,1                               |
| сухості у роті                 | 6,2 $\pm$ 0,9                       | 4,0 $\pm$ 0,5*                              |
| нудоти, блювання               | 3,2 $\pm$ 1,0                       | 3,0 $\pm$ 1,0                               |
| обкладення язика               | 12,3 $\pm$ 3,2                      | 8,0 $\pm$ 2,2                               |

Примітка. \* – достовірна різниця порівняно з хворими першої групи ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2

Показники мікробного пейзажу товстої кишки у хворих на гострий шигельоз при різних схемах лікування ( $M \pm m$ ), lg КУО/г

| Мікроорганізм                   | 1-а група (n=30),<br>норфлораксацин |                 | 2-а група (n=30),<br>ентерол+норфлораксацин |                 |
|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------|-----------------|
|                                 | до лікування                        | після лікування | до лікування                                | після лікування |
| <i>Bifidobacterium spp.</i>     | 7,8 $\pm$ 0,6                       | 8,0 $\pm$ 0,2   | 7,6 $\pm$ 0,5                               | 9,5 $\pm$ 0,2*# |
| <i>Lactobacterium spp.</i>      | 5,4 $\pm$ 0,9                       | 6,2 $\pm$ 0,1   | 5,3 $\pm$ 1,0                               | 5,4 $\pm$ 0,2   |
| <i>E. coli lac+</i>             | 8,6 $\pm$ 0,7                       | 6,2 $\pm$ 0,4*  | 8,6 $\pm$ 1,1                               | 7,50 $\pm$ 0,2# |
| <i>E. coli lac-</i>             | 3,9 $\pm$ 1,0                       | 5,1             | 4,3 $\pm$ 0,8                               | 2,0             |
| <i>E. coli lac±</i>             | 4,1 $\pm$ 0,9                       | 4,1             | 4,0 $\pm$ 1,3                               | 2,1             |
| <i>E. coli hly+</i>             | 3,1                                 | 2,0             | 3,0                                         | 2,0             |
| <i>Candida albicans</i>         | 2,9 $\pm$ 0,2                       | 3,9 $\pm$ 0,4   | 3,1 $\pm$ 0,3                               | 2,1 $\pm$ 0,1*# |
| <i>Staphylococcus spp.</i>      | 4,6 $\pm$ 0,5                       | 3,6 $\pm$ 0,2*  | 3,9 $\pm$ 1,1                               | 2,2 $\pm$ 0,2*# |
| <i>Streptococcus spp.</i>       | 4,7 $\pm$ 0,8                       | 3,8 $\pm$ 0,5   | 3,8 $\pm$ 0,9                               | 1,9 $\pm$ 0,2*# |
| Умовно-патогенні ентеробактерії | 3,6 $\pm$ 0,4                       | 3,9 $\pm$ 0,6   | 3,2 $\pm$ 0,7                               | 1,9             |

Примітки: КУО – колонієутворювальні одиниці, *lac+* – лактозопозитивні, *lac-* – лактозонегативні, *lac±* – слабоферментуючі лактозу, *hly+* – гемолітичні бактерії, \* – достовірна різниця порівняно з показниками до лікування у межах групи ( $P < 0,05$ - $0,001$ ), # – достовірна різниця між показниками першої та другої групи ( $P < 0,05$ - $0,001$ ).

були ізолювані лише в одного хворого. Лактозонегативних і слабо ферментуючих лактозу ешерихій вдалося виділити у 26,7 % хворих 1-ї групи, що відрізнялося від показників 2-ї групи, де такі штами були виявлені лише у 2 пацієнтів (табл. 3).

Умовно-патогенні ентеробактерії (протей, цитробактер та ентеробактер) до початку лікування виявлялися у кількостях  $10^3$ - $10^4$  і були виділені у 30,0 % хворих 1-ї групи та у 26,7 % – 2-ї. Після терапії умовно-патогенні ентеробактерії знаходили у 30,0 % осіб 1-ї групи і лише в одного пацієнта 2-ї групи (табл. 2, 3).

При використанні норфлораксацину зростала кількість грибів роду *Candida*, однак при комплексному застосуванні *S. boulardii* знижувалась кількість цих мікроорганізмів.

Беручи до уваги той факт, що легкі форми шигельозу можна лікувати без використання антибактерійних засобів, застосовуючи тільки патогенетичну терапію, ми спробували призначити ентерол в комплексі з дезінтоксикаційними та симптоматичними середниками.

При застосуванні ентеролу спостерігалися подібні зміни мікрофлори товстої кишки, як і при

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Мікробіологічні показники біоценозу товстої кишки після лікування

| Мікроорганізм                   | 1-а група (n=30),<br>норфлораксацин |      | 2-а група (n=30),<br>ентерол+норфлораксацин |       |
|---------------------------------|-------------------------------------|------|---------------------------------------------|-------|
|                                 | абс. число                          | %    | абс. число                                  | %     |
| <i>Bifidobacterium spp.</i>     | 29                                  | 96,7 | 30                                          | 100,0 |
| <i>Lactobacterium spp.</i>      | 28                                  | 93,3 | 30                                          | 100,0 |
| <i>E. coli lac+</i>             | 27                                  | 90,0 | 30                                          | 100,0 |
| <i>E. coli lac-</i>             | 8                                   | 26,7 | 2                                           | 6,7   |
| <i>E. coli lac±</i>             | 8                                   | 26,7 | 2                                           | 6,7   |
| <i>E. coli hly+</i>             | 8                                   | 26,7 | 1                                           | 3,3   |
| <i>Candida albicans</i>         | 11                                  | 36,7 | 3                                           | 9,0   |
| <i>Staphylococcus spp.</i>      | 12                                  | 40,0 | 4                                           | 13,3  |
| Умовно-патогенні ентеробактерії | 9                                   | 30,0 | 1                                           | 3,3   |

Таблиця 4

Показники мікрофлори кишечника хворих на гострий шигельоз легкого ступеня тяжкості, яким призначали ентерол (n=12)

| Мікроорганізм                          | До лікування | Після лікування | P     |
|----------------------------------------|--------------|-----------------|-------|
| <i>Bifidobacterium spp.</i> , lg КУО/г | 7,3          | 8,1             | <0,01 |
| <i>Lactobacterium spp.</i> , lg КУО/г  | 5,2          | 5,3             | >0,05 |
| <i>E. coli</i> (сума), lg КУО/г        | 8,5          | 7,1             | <0,04 |
| <i>Staphylococcus spp.</i> , lg КУО/г  | 3,1          | 2,1             | <0,03 |
| <i>Candida albicans</i> , lg КУО/г     | 3,0          | 2,1             | <0,04 |

Примітка. Достовірність різниці розрахована за одновибірковим критерієм Вілкоксона.

комбінації норфлораксацину та ентеролу. У таблиці 4 наведено дані середніх показників кількісного складу мікрофлори в динаміці лікування хворих на гостру дизентерію легкого ступеня тяжкості.

Під впливом терапії зростала кількість біфідофлори ( $P < 0,01$ ). Достовірної різниці у змінах кількісних показників лактофлори не було виявлено. Збільшення кількості представників анаеробної ланки біоценозу приводило до пригнічення аеробної мікрофлори. Так, скорочувалась кількість ешерихій, умовно-патогенних ентеробактерій, стафілококів і грибів роду кандиди.

### Висновки

1. При використанні ентеролу достовірно зросла кількість біфідобактерій, що відображалось на числі представників аеробної флори (ентеробактерій та коків).

2. Антидіарейний ефект ентеролу пов'язаний з позитивним впливом *S. boulardii* на мікробіоценоз товстої кишки. Зниження тривалості діареї та нормалізація випорожнень досягаються за рахунок того, що ентерол посилює антибактерійний ефект норфлораксацину шляхом антагоністичної дії

щодо патогенних та умовно-патогенних бактерій, що приводить до колонізаційної переваги біфідофлори в біоценозі кишечника.

3. Ентерол можна використовувати як монотерапію при лікуванні хворих на гострий шигельоз легкого ступеня тяжкості. При тяжких ступенях недуги ентерол потрібно комбінувати з етіотропним середником.

4. Враховуючи позитивний вплив на мікрофлору товстої кишки, доцільно призначати триваліший курс терапії ентеролом у період реконвалесценції особам із середньотяжким ступенем дизентерії залежно від глибини порушення біоценозу.

### Література

1. Козько В.Н., Морозова Е.В., Краснов М.И. Множественная антибиотикоустойчивость *Shigella flexneri*, обусловленная внехромосомными генетическими факторами // Лабораторная диагностика. – 1998. – № 4/6. – С. 29-32.
2. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
3. Бондаренко В.М., Учайкин В.Ф., Мурашова А.О. и др. Дисбиоз: современные возможности профилактики и лечения. – М., 1995. – 30 с.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. Hanaver S. Inflammatory bowel disease // New Engl. J. Med. – 1996. – V. 334, N 13. – P. 841-848.
5. Козько В.Н. Эубиоз, дисбактериоз, пробиотики // Лікування та діагностика. – 2001. – № 2. – С. 21-28.
6. Bernet M.F., Brassart D., Neeser J.R., Servin A.L. Adhesion of human bifidobacterial strains to cultured human intestinal epithelial cells and inhibition of enteropathogen-cell interactions // Appl. Environ. Microbiol. – 1993. – V. 64, N 2. – P. 564-568.
7. Benmark S. Colonic food: pre- and probiotic // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 95, N 1. – P. 5-7.
8. Brandao R.L., Castro I.M., Bambirra E.A. Intracellular signal triggered by cholera toxin in *Saccharomyces boulardii* and *Saccharomyces cerevisiae* // Appl. Environ. Microbiol. – 1998. – V. 193, N 12. – P. 4112-4118.
9. Rodrigues A.C., Nardi R.M., Bambirra E.A. Effect of *Saccharomyces boulardii* against experimental oral infection with *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri* in conventional and gnotobiotic mice // J. Appl. Bacteriol. – 1996. – V. 81, N 3. – P. 251-256.
10. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФарм Сервис, 1996. – 785 с.
11. Пат. № 34854 А України, МКІ А61К 31/00, А61К 47/00. Спосіб лікування хворих на гострі бактеріальні діареї / В.М. Козько, М.І. Краснов, А.В. Бондаренко, О.В. Морозова, І.М. Андрущенко (UA). – № 99074007; Заявл. 13.07.1999; Опубл. 15.03.2001, Бюл. № 2.
12. Мікробіологічна діагностика дисбактеріозів: Метод. рекомендації / Знаменський В.А., Дегтяр Н.В., Кузьмінський С.Н. та ін. – Київ, 1986. – 27 с.
13. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: "МОРИОН", 2000. – 320 с.

### CLINICAL MICROBIOLOGICAL EFFICACY OF TREATMENT OF ACUTE SHIGELLOSIS BY PROBIOTICS

V.M. Kozko, M.I. Krasnov, V.S. Kopcha, K.V. Yurko

**SUMMARY.** 72 patients with acute shigellosis were investigated. *Saccharomyces boulardii* action leads to increasing of lactobacteria and bifidobacteria and decreasing of conditionally pathogenic microflora. The prescription of enterol to patients with acute shigellosis allows to decrease the disease duration. It was proved the opportunity of enterol application as monotherapy in patients with mild stage of shigellosis severity.

© Скрипник Л.М., 2003  
УДК 616.932-074:616.151.1-008.93:577.352

**Л.М. Скрипник**

## СТАНТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОГО ОБМІНУ ЕРИТРОЦИТАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ХОЛЕРУ

Одеський державний медичний університет

*Встановлено, що в еритроцитах крові хворих на холеру з різним ступенем зневоднення суттєво змінюється вміст сульфгідрильних і дисульфідних груп, що призводить до зниження редокс-потенціалу мембран і супроводжується їх нижчою резистентністю до дії несприятливих факторів.*

Холера була і залишається особливо небезпечною хворобою щодо швидкого епідемічного поширення, а також як хвороба, здатна викликати тяжке порушення водно-електролітного балансу. Стандартні клініко-лабораторні показники ступеня зневоднення, на наш погляд, не відображають глибини метаболічних порушень в організмі. В основу виконаних досліджень лягли положення про те, що структурно-функціональна

організація мембран еритроцитів залежить від величини метаболічних порушень. Глутатіонова редокс-система є визначальною в резистентності мембран еритроцитів, але у функціонуванні антирадикального захисту активну участь бере тіол-дисульфідна система. Це дозволило нам провести дослідження вмісту дисульфідних і сульфгідрильних груп в еритроцитах хворих на холеру з різним ступенем зневоднення.

### Матеріали і методи

Спостерігали 90 хворих з бактеріологічно підтвердженим діагнозом холери. Залежно від ступеня зневоднення усі пацієнти розподілені на 3 групи (класифікація ВООЗ): 30 осіб з першим, 30 – з другим, 30 – з третім ступенем зневоднення.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Контрольну групу склали здорові донори крові. Для дослідження брали з вени 2 мл крові, розводили у подвійному об'ємі фізіологічного розчину, потім центрифугували. Після цього відділяли формені елементи, промивали у фізіологічному розчині, усували лейкоцити та інші клітини крові. Відмиті еритроцити використовували для проведення біохімічних досліджень із застосуванням реагенту Еллмана.

### Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що у хворих на холеру з різним ступенем зневоднення відбуваються суттєві та неоднозначні за глибиною й спрямованістю зміни вмісту сульфгідрильних і дисульфідних груп, які перебувають у повній залежності від ступеня зневоднення. Так, у хворих з першим ступенем зневоднення вміст сульфгідрильних груп в еритроцитах крові був нижчим від контрольних показників на 17,7 %. Кількість дисульфідних груп перевищувала нормальні значення на 25,6 %. Після регідратації вміст сульфгідрильних груп і далі знижувався й лише перед виписуванням з лікарні досяг рівня фізіологічних показників. Паралельно з цим вміст дисульфідних груп зріс на 19,8 %, але перед виписуванням їх кількість не досягла рівня фізіологічних величин, що свідчить про на-

копичення недоокислених продуктів в організмі хворого вже при першому ступені зневоднення.

У групі хворих з другим ступенем зневоднення встановлено глибші порушення тіол-дисульфідного обміну. При госпіталізації вміст сульфгідрильних груп у таких осіб був нижчим від контролю на 29,6 %, а вміст дисульфідних груп перевищував показники здорових людей на 55,4 %. Проведена терапія не впливала достатньою мірою на тіол-дисульфідний обмін.

Найсуттєвіші зміни вмісту дисульфідних і сульфгідрильних груп в еритроцитах крові спостерігалися в групі хворих з третім ступенем зневоднення. При госпіталізації вміст сульфгідрильних груп в еритроцитах хворих був на 44,6 % нижчим від контролю, а дисульфідних груп – вищим на 70,2 %. Після повного відновлення водно-електролітного балансу вміст сульфгідрильних груп знижувався на 10,1 % порівняно з попередніми величинами. Кількість дисульфідних груп на цьому етапі зросла до 181,4 %. На 6-й день госпіталізації кількість сульфгідрильних груп в еритроцитах порівняно з попередніми даними зросла на 30,1 %, але відносно контрольної групи вона була меншою на 24,6 %. У той же час вміст дисульфідних груп знизився на 30,8 %, але відносно фізіологічних показників становив 150,6 % (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст сульфгідрильних і дисульфідних груп в еритроцитах хворих на холеру, мкмоль/л

| Група хворих                    | -SH        | -SS        |
|---------------------------------|------------|------------|
| Контроль (здорові донори)       | 2,80±0,03  | 2,30±0,01  |
| Перша (I ступінь зневоднення)   |            |            |
| а) при госпіталізації           | 2,30±0,02  | 2,88±0,01* |
| б) після регідратації           | 2,15±0,02* | 3,34±0,01* |
| в) перед виписуванням           | 2,61±0,03* | 2,65±0,01  |
| Друга (II ступінь зневоднення)  |            |            |
| а) при госпіталізації           | 1,97±0,02* | 3,57±0,01* |
| б) після регідратації           | 1,68±0,02* | 3,89±0,02* |
| в) перед виписуванням           | 2,38±0,02  | 2,99±0,01* |
| Третя (III ступінь зневоднення) |            |            |
| а) при госпіталізації           | 1,55±0,02* | 3,91±0,02* |
| б) після регідратації           | 1,26±0,01* | 4,17±0,02* |
| в) перед виписуванням           | 2,11±0,02* | 3,46±0,01* |

Примітка. \* –  $P < 0,05$  порівняно зі здоровими особами.

### Висновки

1. Зміни сульфідного обміну (рівень сульфгідрильних груп та їх окислених форм) значною мірою залежать від ступеня зневоднення та періоду хвороби.

2. Зміна співвідношення між сульфгідрильними та дисульфідними групами призводить до зни-

ження редокс-потенціалу мембран і зниження їх резистентності до дії несприятливих факторів. Оскільки багато ферментів містять у своїх молекулах сульфгідрильні групи, деструкція останніх зумовлює зміну ферментативної активності.

3. Резистентність організму до дії холерного ентеротоксину пов'язана з ендегенним пулом сульфгідрильних груп.

## Література

1. Алексієнко В.В. Холера і вібриогенні діареї // Епідеміологія. – Київ: Здоров'я, 1993. – С.135-148.
2. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – Киев: Здоров'я, 1998. – 412 с.
3. Бергельсон Л.Д. Биологические мембраны: факты и гипотезы. – М., 1975. – 183 с.
4. Болдырев А.А. Биологические мембраны и транспорт ионов. – М., 1985. – 208 с.
5. Некрасова Л.С., Горбань Є.М. Стан і перспективи розвитку наукових досліджень у галузі боротьби з інфекційними хворобами в Україні // Інфекційні хвороби. – 1997. – №4. – С. 4-10.
6. Benson A. Cholera. In bacterial infections of human // Plenum Medical Book Company N.Y. – 1991. – P. 207-225.
7. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – V. 82, N 2. – P. 70-77.

8. Spulman P., Butler T., Kabir I. et. al. Choleric dysfunction during cholera infection // Gastroenterology. – 1996. – V. 91. – P. 1164-1170.

#### СННКИТІКН КF THІКL-KISULFIRE METABКLISM IN BLККK ERYTHRКCYTES КF PATIENTS WITH CHКLERA

L.M. Skrypnyk

**SUMMARY.** Owing to the carried out researches it is established that all cholera patients with different degree of dehydration have essential changes in structure of sulfhydryde and disulfide groups that leads to decrease of redox-potential of membranes and is accompanied by decrease of membranes resistibility to action of the adverse factors.

© Кондрин О.Є., 2003

УДК 616.995.121:616.34-008.8+616.36+615.284

О.Є. Кондрин

## ВПЛИВ ДИСБАКТЕРІОЗУ НА ПОКАЗНИКИ ПЕРОКСИДАЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІМЕНОЛЕПІДОЗІ МІКСТ-ІНВАЗІЇ НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ ПРОТИПАЗИТАРНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Івано-Франківська державна медична академія

*У 20 хворих на гіменолепідоз та 20 – на мікст-інвазії вивчався вплив дисбактеріозу на показники пероксидації на фоні прийому протипаразитарних препаратів. Встановлено, що з поглибленням дисбіотичних порушень зростають показники перекисного окислення ліпідів у цих хворих. Прийом протипаразитарних препаратів посилює прооксидантні та дисбіотичні процеси. У комплексному лікуванні хворих на гіменолепідоз та мікст-інвазії необхідно коригувати ці явища.*

У патогенезі гіменолепідозу, поряд з механічним пошкодженням личинками і дорослими особинами слизової оболонки кишечника, важлива роль належить явищам інтоксикації (особливо виражена дія метаболітів гельмінтів), розвитку дисбактеріозу, порушенню функції печінки (анти-токсичної та білково-синтезувальної), дезінтеграції ферментативних систем [1]. Особливо ці проце-

си посилюються при поєднанні гіменолепідозу з іншими паразитозами [2].

Місцеві деструктивні та запальні процеси порушують продукцію клітинами пероксирадикалів, що веде до утворення та накопичення в крові й тканинах продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і білків, які, як і метаболічні токсини, володіють токсичними властивостями. Внаслідок порушення захисних та адаптивних механізмів цей процес з місцевого трансформується у загальний [3].

Явища дисбактеріозу кишечника, що розвиваються у хворих на гіменолепідоз, очевидно, посилюють процеси ПОЛ. Однак взаємозалежність між цими процесами вивчена недостатньо.

Метою дослідження було оцінити вплив дисбактеріозу на показники ПОЛ у хворих на гіменолепідоз та гіменолепідоз у поєднанні з лямблідозом, на фоні лікування специфічними протипаразитарними препаратами.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Матеріали і методи

Обстежено дві групи дорослих хворих: 20 – на гімено-лепідоз та 20 – на гіменолепідоз у поєднанні з лямбліозом (далі мікст-інвазія). Усі пацієнти перебували на лікуванні в Івано-Франківській обласній інфекційній лікарні. Підбір хворих проводили випадково-вибірковим методом. Діагноз паразитарного захворювання виставлявся на основі епідеміологічних і клінічних даних, а також загальноприйнятих паразитологічних методів дослідження. Контролем служили 20 здорових осіб.

Усім хворим проводили комплексне клініко-біохімічне та інструментальне обстеження, а також визначали вміст малонового диальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК) за методом Р.А. Тимурбулатова, пептидів середньомолекулярної маси (ПСМ) за методом Н.І. Габриєлян, досліджували випорожнення на дисбактеріоз методом посіву на елективні та селективні живильні середовища та оцінку ступеня дисбактеріозу згідно з прийнятими методиками [4-6].

Лікування хворих на гіменолепідоз проводили специфічним препаратом більтрицидом згідно з методичними рекомендаціями «Сучасні методи лікування основних паразитарних хвороб людини», двома циклами з інтервалом у 10 днів [7]. Хворим на гіменолепідоз у поєднанні з лямбліозом в проміжку між прийомом більтрициду призначали тиберал у добовій дозі 3 таблетки (150 мг) одноразово через годину після вечері, два дні поспіль.

Вивчення показників ПОЛ і дисбактеріозу проводили двічі: до початку (I дослідження) та після лікування (II дослідження), з інтервалом 10 днів.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням персонального комп'ютера з пакетом прикладних програм MS Excel 2000.

### Результати досліджень та їх обговорення

При первинному мікробіологічному дослідженні дисбіотичні порушення виявлено в усіх хворих на гіменолепідоз і мікст-інвазію. При гіменолепідозі дисбіотичні порушення I ступеня виявлено у 15, II ступеня – у 5 осіб, а серед хворих на мікст-інвазії переважали пацієнти з II ступенем дисбактеріозу (11 проти 9 з I ступенем). Дисбактеріоз III та IV ступеня не спостерігався. У клінічній симптоматиці при I та II ступені дисбактеріозу достовірних відмінностей не виявлено. Більшість хворих скаржились на здуття живота (86 %), знижений апетит (81 %), періодичні болі в животі без чіткої локалізації (72 %), нестійкі випорожнення (62 %), що, як правило, асоціювалось з клінічними проявами паразитозу.

З наростанням ступеня дисбактеріозу у хворих на гіменолепідоз і мікст-інвазію (табл. 1) достовірно ( $P<0,01$ ) зменшувалась кількість біфідобактерій та загальна кількість кишкової палички. Одночасно зростала кількість кишкової палички із слабовираженими ферментативними властивостями, умовно-патогенних ентеробактерій та грибів роду Кандіда. При мікробіологічному аналізі у хворих досліджуваних груп не виділяли патогенних ентеробактерій, гемолізуючу кишкову паличку, золотистого та гемолізуючого стафілокока.

Встановлено (табл. 2), що при первинному дослідженні показник МДА у хворих на гіменолепідоз і мікст-інвазію з I ступенем дисбактеріозу був вищим, ніж у здорових осіб, проте ця різниця не

Таблиця 1

Показники мікроекологічних порушень у хворих на гіменолепідоз та мікст-інвазію з різним ступенем дисбактеріозу при первинному дослідженні ( $M \pm m$ , Ig КУО/г)

| Група мікроорганізмів                                 | Норма<br>(n=20) | Кількість мікроорганізмів |             |                      |              |
|-------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|-------------|----------------------|--------------|
|                                                       |                 | Гіменолепідоз (n=20)      |             | Мікст-інвазія (n=20) |              |
|                                                       |                 | Ступінь дисбактеріозу     |             |                      |              |
|                                                       |                 | I<br>(n=15)               | II<br>(n=5) | I<br>(n=9)           | II<br>(n=11) |
| Біфідобактерії                                        | 7,80±0,22       | 6,28±0,18*                | 5,93±0,13*  | 6,08±0,18*           | 5,88±0,13**  |
| Лактобактерії                                         | 7,90±0,19       | 7,72±0,16                 | 6,87±0,21   | 7,48±0,11            | 6,02±0,20*   |
| Загальна кількість кишкової палички                   | 6,20±0,24       | 5,61±0,11*                | 5,23±0,11*  | 5,53±0,11*           | 5,01±0,16*   |
| Кишкова паличка із слабоферментативними властивостями | 0,60±0,02       | 0,82±0,02*                | 1,93±0,03** | 0,94±0,01*           | 2,02±0,03**  |
| Умовно-патогенні ентеробактерії                       | 3,92±0,1        | 5,03±0,11*                | 7,01±0,18** | 6,21±0,19*           | 8,02±0,14**  |
| Гриби роду Кандида                                    | 3,01±0,2        | 3,28±0,13                 | 4,92±0,19** | 3,40±0,14            | 5,38±0,12**  |

Примітки (тут і далі): \* – достовірна різниця порівняно з нормою ( $P<0,01$ ); \*\* – при дисбактеріозі I та II ступеня ( $P<0,01$ ).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Показники ПОЛ у хворих на гіменолепідоз і мікст-інвазію з різним ступенем дисбактеріозу при первинному дослідженні ( $M \pm m$ )

| Показник      | Норма     | Гіменолепідоз (n=20)  |             | Мікст-інвазії (n=20) |              |
|---------------|-----------|-----------------------|-------------|----------------------|--------------|
|               |           | Ступінь дисбактеріозу |             |                      |              |
|               |           | I<br>(n=15)           | II<br>(n=5) | I<br>(n=9)           | II<br>(n=11) |
| МДА, мкмоль/л | 4,00±0,02 | 5,20±0,05*            | 6,72±0,05*  | 4,90±0,06*           | 9,34±0,15**  |
| ДК, мкмоль/л  | 1,45±0,07 | 1,61±0,15             | 1,84±0,10*  | 1,52±0,12            | 1,92±0,10*   |
| ПСМ, од.      | 0,24±0,02 | 0,78±0,05*            | 1,19±0,20** | 0,84±0,05*           | 1,63±0,20**  |

була достовірною. Показник МДА у групі хворих на гіменолепідоз із II ступенем дисбактеріозу – (6,72±0,05) мкмоль/л – суттєво не відрізнявся від такого при I ступені дисбактеріозу – 5,20±0,05 мкмоль/л, але був достовірно вищим порівняно з контрольною групою ( $P < 0,01$ ). Середня величина МДА у хворих на мікст-інвазії з II ступенем дисбактеріозу становила (9,34±0,15) мкмоль/л, що достовірно вище за показники МДА як у здорових, так і в пацієнтів з I ступенем дисбактеріозу ( $P < 0,05$ ). Характеризуючи динаміку показників ДК, необхідно відмітити, що при I ступені дисбактеріозу вони достовірно не відрізнялися від показників здорових людей. Лише при II ступені дисбактеріозу зростання рівня ДК було достовірно вищим від норми як у хворих на гіменолепідоз – (1,84±0,10) мкмоль/л, так і на мікст-інвазію – (1,92±0,10) мкмоль/л ( $P < 0,05$ ). Найсуттєвіші зміни у хворих з гіменолепідозом і мікст-інвазією відмічено в показниках ПСМ. При I ступені дисбактеріозу вони були в декілька разів вищими у всіх досліджуваних групах порівняно з нормою ( $P < 0,01$ ) і становили при гіменолепідозі (0,78±0,05) та (0,84±0,05) од. у хворих на мікст-інвазію. З наростанням ступеня дисбактеріозу достовірно зростали показники ПСМ ( $P < 0,05$ ). Показник ПСМ у хворих на мікст-інвазію з II ступенем дисбактеріозу становив

(1,63±0,20) од. і був достовірно вищим за показник у групі хворих на гіменолепідоз – (1,19±0,20) од. ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, наші дослідження показали, що у хворих на гіменолепідоз й мікст-інвазію показник ПСМ корелює із ступенем дисбактеріозу, достовірно зростає з наростанням дисбіотичних порушень і є вищим у хворих на мікст-інвазію ( $P < 0,05$ ). Достовірні зміни показників МДА та ДК виявлені лише у хворих з II ступенем дисбактеріозу. Результати досліджень доводять, що з наростанням ступеня дисбіотичних порушень посилюються явища ПОЛ.

Повторне дослідження, проведене відразу після застосування специфічних протипаразитарних препаратів, показало зростання частки II ступеня дисбактеріозу як серед хворих на гіменолепідоз (35 проти 25 % до лікування), так і на мікст-інвазію (70 проти 55 %). Кількісна та якісна характеристика мікробіологічних порушень при дисбактеріозі I та II ступенів у повторному дослідженні не відрізнялась від первинних показників у всіх групах обстежених хворих на гіменолепідоз та мікст-інвазію.

Характеристика показників ПОЛ після лікування протипаразитарними препаратами у хворих на гіменолепідоз і мікст-інвазії відображена в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники ПОЛ у хворих на гіменолепідоз і мікст-інвазію з II ступенем дисбактеріозу до та після лікування ( $M \pm m$ )

| Показник      | Норма     | Гіменолепідоз         |                          | Мікст-інвазія          |                           |
|---------------|-----------|-----------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
|               |           | до лікування<br>(n=5) | після лікування<br>(n=7) | до лікування<br>(n=11) | після лікування<br>(n=14) |
| МДА, мкмоль/л | 4,00±0,02 | 6,72±0,05*            | 9,20±0,02**              | 9,34±0,15*             | 12,00±0,20**              |
| ДК, мкмоль/л  | 1,45±0,07 | 1,84±0,10*            | 2,08±0,15**              | 1,92±0,10*             | 2,15±0,10**               |
| ПСМ, од.      | 0,24±0,02 | 1,19±0,20*            | 1,55±0,15**              | 1,63±0,20*             | 1,99±0,10**               |

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оскільки найсуттєвіші зміни спостерігались у хворих з II ступенем дисбактеріозу, то порівняння показників ПОЛ на фоні лікування проводили саме у цій групі пацієнтів.

Як видно з даних таблиці, відразу після прийому протипаразитарних препаратів показники МДА, ДК і ПСМ у хворих на гіменолепідоз й мікст-інвазію з II ступенем дисбактеріозу не лише не нормалізуються, але й достовірно ( $P < 0,01$ ) зростають порівняно з показниками до лікування. На нашу думку, це зумовлено утворенням в організмі продуктів тканинного розпаду паразитів унаслідок вираженої антипаразитарної дії більтрициду та тибералу.

Для глибшого розуміння взаємозв'язку дисбактеріозу та процесів пероксидації необхідно вивчити стан антиоксидантного захисту у хворих на гіменолепідоз і мікст-інвазії. Проте очевидно, що в комплексному лікуванні таких хворих необхідно проводити корекцію дисбіотичних і прооксидантних явищ, які посилюють ендogenous інтоксикацію.

### Висновки

1. У хворих на гіменолепідоз і гіменолепідоз у поєднанні з лямбліозом виявлено дисбіотичні порушення I-II ступеня.

2. Встановлено прямий корелятивний зв'язок між ступенем дисбактеріозу та показником ПСМ у хворих на гіменолепідоз і мікст-інвазію. Показник ПСМ при мікст-інвазії достовірно вищий, ніж у хворих лише на гіменолепідоз.

3. З наростанням ступеня дисбіотичних порушень посилюються процеси пероксидації, що проявляється в достовірному підвищенні показників МДА та ДК при II ступені дисбактеріозу у хворих на гіменолепідоз і мікст-інвазію.

4. Прийом більтрициду та тибералу, завдяки вираженій антипаразитарній дії, посилює прояви дисбактеріозу та достовірно підвищує показники МДА, ДК і ПСМ у хворих на гіменолепідоз та мікст-інвазію.

5. У комплексному лікуванні хворих на гельмінтози та поєднані паразитози необхідно проводити корекцію дисбіотичних і прооксидантних процесів.

### Література

1. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3-х т. – Том 1. – Київ: Здоров'я, 2001. – С. 856.
2. Нікіфорова Т.О., Матейко Г.Б., Кобрин Т.З. Діагностика уражень печінки при гельмінтозах // Аналіз Мечніковського інституту. – 2001. – № 1. – С. 67-68.
3. Методи дослідження ендogenous інтоксикації організму: Метод. реком. / Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. та ін. – Київ, 1998. – 31 с.
4. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропаноловых экстрактов // Лабор. дело. – 1988. – № 2. – С. 60-63.
5. Габриелян Н.И., Липатов В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Там же. – 1984. – № 3. – С. 138-140.
6. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Метод. реком. / Знаменский В.А., Дегтяр Н.В., Кузьминский С.Н. и др. – Киев, 1986. – 27 с.
7. Сучасні методи лікування основних паразитарних хвороб людини: Метод. реком. / Лукшина Р.Г., Бодня К.І., Москаленко І.К. та ін. – Київ, 2001. – 18 с.

### **INFLUENCE OF DISBACTERIOSIS ON PEROXIDATION INDICES IN PATIENTS WITH HIMENOLEPIDOSIS AND MIXED-INVASIONS DURING THE TREATMENT WITH ANTIPARASITIC PREPARATIONS**

O.Ye. Kondryn

**SUMMARY.** The influence of disbacteriosis on peroxidation indices was studied in 20 patients with himenolepidosis and 20 patients with mixed-invasion during taking antiparasitic preparations. It was established the increase of indices of lipid peroxidation in patients during the growth of disbacteriosis level. Taking of specifically antiparasitic preparations intensifies prooxidant and disbiotic processes. The correction of these phenomena should be held during the complex treatment of patients.

© Колектив авторів, 2003  
УДК 616.98:579.834.114(477.82)

**Г.В. Білецька, І.М. Лозинський, О.С. Семенишин, Г.В. Морочковська,  
Р.С. Морочковський, М.М. Козловський, О.С. Друль, Є.Г. Рогочий,  
М.В. Шоломей, О.С. Бонь, А.А. Кінах, С.О. Березовський**

## **ВИЯВЛЕННЯ І ВИВЧЕННЯ ХВОРОБИ ЛАЙМА У ВОЛИНСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Львівський НДІ епідеміології і гігієни, Волинська обласна інфекційна лікарня,  
Волинська обласна санітарно-епідеміологічна станція

Проаналізовано перші результати вивчення хвороби Лайма (ХЛ) у Волинській області. Встановлено, що спонтанна інфікованість кліщів *I. ricinus* складає 19,8 %. При дослідженні сироватки крові 277 донорів з 8 районів виявлено високий рівень антитіл до збудника ХЛ. У результаті обстеження 213 хворих з попереднім діагнозом «кліщовий енцефаліт» (182 особи) і підозрою на ХЛ (31) у 134 (62,9 %) випадках виявлено специфічні антитіла. Вперше серологічно діагностовано 35 (16,4 %) випадків захворювання на ХЛ. Зроблено висновок про ендемічність ХЛ у Волинській області.

Актуальною проблемою для практичної охорони здоров'я багатьох країн стала хвороба Лайма, або іксодовий кліщовий бореліоз (ІКБ). Це нова природноосередкова інфекція, яка в Україні офіційно реєструється з 2000 р. Для ІКБ характерним є трансмісивний механізм передачі, значний поліморфізм клінічних проявів (в основному, ураження шкіри, серцево-судинної та нервової системи, опорно-рухового апарату), здатність до хронічного та рецидивного перебігу і набутої внаслідок хвороби інвалідності. У клінічному перебігу ІКБ виділяють ранній і пізній періоди [1, 2] та стадії: 1 – локальної інфекції, 2 – дисемінованої інфекції і 3 – персистентної інфекції [3]. Для I стадії раннього періоду типовим є розвиток у місці укусу кліща мігруючої еритеми (МЕ). Клінічні прояви II стадії (дисемінації) раннього періоду і III (персистенції) стадії (пізній період) часто не мають типових ознак, тому діагноз ІКБ необхідно підтверджувати серологічно.

ІКБ, збудниками яких є спірохети комплексу *Borrelia burgdorferi*, надзвичайно широко розповсюджені у лісових і лісостепових ландшафтах помірного клімату. У зв'язку з тим, що основними переносниками збудників ІКБ і вірусу кліщового ен-

цефаліту (КЕ) в Європі є лісові кліщі *I. ricinus*, існує географічна приуроченість ареалу цих захворювань до ареалу *I. ricinus*.

Сприятливі ландшафтно-географічні та кліматичні особливості Волинської області, висока чисельність кліщів *I. ricinus* і хребетних, у першу чергу мишоподібних гризунів, з якими ці кліщі зв'язані трофічно, створюють всі передумови для формування й існування тут природних осередків як КЕ, так і ІКБ. Дослідженнями останніх десятиліть переконливо доведено, що Волинська область належить до територій, небезпечних за ризиком захворювання на кліщовий енцефаліт [4, 5]. Так, у 1995 р. активний осередок КЕ виявлено у Ратнівському районі. Пізніше було встановлено, що ареал вірусу КЕ включає в себе, крім Ратнівського, ще ряд районів, про що свідчить щорічне виявлення хворих і скринінг вірусного антигену в іксодових кліщах і мишоподібних гризунах у Ківерцівському, Ковельському, Рожищенському, Любомльському районах.

З початку 90-х рр. збіглого століття увага наукових і практикуючих медичних працівників, що в плані моніторингу проводили скринінгове обстеження хворих на КЕ, була звернута на появу захворювань, клінічні прояви яких дозволяли запідозрити кліщовий енцефаліт: зв'язок хворих з осередками КЕ, поява їх у весняно-літній період, гострий початок недуги, переважна неврологічна симптоматика, укусу кліща в епіанамнезі і т.п., але серологічне обстеження не виявляло характерного для КЕ імунологічного статусу.

У зв'язку з цим і з урахуванням тотожності основного переносника – *I. ricinus*, а також можливості поєднаного існування паразитарних систем цих етіологічно різних інфекцій на території, нами були проведені цілеспрямовані комплексні дослідження на ІКБ у Волинській області. Робота

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

розпочата з ініціативи співробітників лабораторії трансмісивних вірусних інфекцій Львівського НДІ епідеміології та гігієни і проводилась спільно з Волинською облСЕС (відділ ОНІ, вірусологічна лабораторія) та Волинською обласною інфекційною лікарнею.

### Матеріали і методи

У роботу включені матеріали досліджень, проведених протягом 1996-2002 рр. Робота ґрунтується на виявленні випадків ІКБ, аналізі результатів клінічних спостережень і лабораторного обстеження хворих. Крім того, для одержання доказу існування природних осередків ІКБ та їх ендемічності вивчено інфікованість кліщів бореліями методами мікроскопії в темному полі та непрямой реакції імунофлюоресценції (нРІФ) [6, 7] і визначення рівня серопозитивного за ІКБ прошарку серед здорового населення (донорів) і «групи ризику». Лабораторна діагностика захворювання проведена у 213 хворих – пацієнтів Волинської обласної інфекційної та районних лікарень з 13 районів області. Лабораторну діагностику ІКБ і вивчення популяційного імунітету населення здійснювали за допомогою нРІФ з використанням корпускулярного антигену, виготовленого зі штаму *Ip-21 Borrelia afzelii* в лабораторії переносників інфекцій НДІЕМ ім. М.Ф. Гамалії РАМН. Визначали діагностичний титр антитіл (АТ) популяцій хворих і скринінговий – для здорових людей. Позитивними вважали результати серологічної реакції, що перевищували СОТА – граничний («відрізняючий», чи *cut off*) титр антитіл, розрахований за результатами тестування контрольних сироваток для порогу ймовірності 0,95 [7]. У результаті проведеного обчислення діагностичним для території Волинської області був визначений титр 1:64, скринінговим – 1:20. Для об'єктивнішої оцінки результативності серологічних обстежень визначали середньгеометричний титр антитіл (СГТА) за раніше описаним методом [8], використовуючи таблицю переведу логарифмів з основою 2 у числові значення. Діагноз «іксодовий кліщовий бореліоз» ставили на підставі анамнестичних, епідеміологічних, клінічних даних і результатів серологічного обстеження сироваток крові хворих з урахуванням основних клінічних симптомів [9]. Вивчення епідеміологічних і клінічних особливостей бореліозу Лайма базувалось на результатах аналізу історій хвороб, даних епіданамнезу та клінічного обстеження хворих.

### Результати досліджень та їх обговорення

На території області іксодові кліщі (*Ixodidae*) представлені 6 видами: *Dermacentor reticulatus* Herm., *Ixodes ricinus* L., *I. trianguliceps* Bir., *I. crenulatus* Koch., *I. vespertilionis* Koch., *I. apronophorus* Sch. Основне значення в циркуляції *B. burgdorferi* має *I.*

*ricinus*. Цей вид абсолютно домінує у фауні іксодид, частка його у зборах, за даними Волинської облСЕС у 1995-2001 рр., дорівнює 79 % в поліській і 78 % в лісостеповій зонах, а середньосезонний показник чисельності (на флаг за годину) складає від 0,7 у Старовижівському до 2,7 у Ківерцівському, 3,7 у Ратнівському і 7,2 в Іваничівському районах. Дослідження 162 екземплярів кліщів *I. ricinus*, зібраних у Ківерцівському, Маневицькому, Ратнівському і Турійському районах дозволило у 32 випадках (19,8 %) підтвердити їх спонтанну інфікованість бореліями. Максимальна екстенсивність зараження (25 %) виявлена у кліщів з Ківерцівського району, мінімальна (6,7 %) – з Турійського району. В цілому одержані дані збігаються з результатами досліджень І.А. Акімова та І.В. Небогаткіна [10], які на початку 90-х рр. визначили 15,7-16,9 % як середній показник інтенсивності зараження кліщів *I. ricinus* на території ряду, в т.ч. і Волинської, областей України. Визначений рівень спонтанного бореліоносійства у кліщів є найбільш демонстративним показником епідемічної небезпеки території Ківерцівського, Маневицького, Ратнівського районів, в яких, виходячи з одержаних результатів, у кожного 4-5-го мешканця, покусаного кліщами, може розвинутих Лайм-бореліоз. Теоретично до другорядних переносників борелій на території Волинської області можна віднести види *I. trianguliceps* (природна інфікованість бореліями для України доведена) та *I. crenulatus* [11].

Ще одним доказом існування й ендемічності природних осередків на території області є наявність антитіл до борелій у крові здорового населення. Дослідженням сироваток крові 277 донорів виявлено високий рівень серопозитивності у населення 8 обстежених районів Волинської області (табл. 1).

Виходячи з одержаних даних, від 15,0 до 38,8 % населення обстежених районів мають контакт з бореліями. За величиною імунного прошарку і кількістю осіб з підвищеним рівнем АТ до борелій (у розведеннях 1:40 і вище) Рожищенський, Ратнівський, Ківерцівський і Луцький райони можна віднести до зони з найбільш активною циркуляцією збудника.

При обстеженні працівників Ківерцівського району, професійно пов'язаних з лісом (працівники лісгоспазу) і на основі цього віднесених до «групи ризику», виявлено, що частота контакту їх з *B. burgdorferi* більш ніж удвічі перевищує частоту контакту зі збудником здорового населення: антитіла

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Імунний прошарок до збудника хвороби Лайма серед здорового населення Волинської області

| Район         |     | Кількість позитивних сироваток |          | Число позитивних сироваток із специфічними антитілами в титрах |          |            |          |             |          |
|---------------|-----|--------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------|----------|------------|----------|-------------|----------|
|               |     |                                |          | 1:10                                                           |          | 1:20       |          | 1:40 і вище |          |
|               |     | абс. число                     | %        | абс. число                                                     | %        | абс. число | %        | абс. число  | %        |
| В.-Волинський | 20  | 3                              | 15,0±1,6 | 0                                                              | 0        | 3          | 100,0    | 0           | 0        |
| Ківерцівський | 50  | 13                             | 26,0±3,1 | 6                                                              | 46,2     | 3          | 23,1     | 4           | 30,7     |
| Ковельський   | 30  | 8                              | 26,7±2,4 | 6                                                              | 75,0     | 1          | 12,5     | 1           | 12,5     |
| Іваничівський | 20  | 5                              | 25,0±1,9 | 3                                                              | 60,0     | 2          | 40,0     | 0           | 0        |
| Луцький       | 22  | 7                              | 31,8±2,2 | 3                                                              | 42,9     | 3          | 42,9     | 1           | 14,2     |
| Маневицький   | 20  | 4                              | 20,0±1,8 | 2                                                              | 50,0     | 2          | 50,0     | 0           | 0        |
| Ратнівський   | 90  | 25                             | 27,8±4,4 | 12                                                             | 48,0     | 8          | 32,0     | 5           | 20,0     |
| Рожищенський  | 25  | 7                              | 28,0±2,2 | 3                                                              | 42,8     | 1          | 14,4     | 3           | 42,8     |
| Всього        | 277 | 72                             | 25,9±7,5 | 35                                                             | 48,6±4,8 | 23         | 31,9±4,1 | 14          | 19,4±3,4 |

до борелій виявлені у 13 з 20 (65 %) обстежених осіб, причому у 4 (30,7 %) з них – у діагностичних титрах. По-перше, це може бути проявом безсимптомної інфекції в осіб з «групи ризику» [12], по-друге, наявність високих титрів IgG свідчить про ймовірність існування у них хронічного інфекційного процесу [13]. Остаточна відповідь може бути одержана в результаті подальшого поглибленого клінічного обстеження цих осіб. Тим не менше, отримані дані підтверджують наявність у Ківерцівському районі активного природного осередку ІКБ.

Активність природних осередків ІКБ, як і будь-якої іншої природно-осередкової інфекції, проявляється також захворюваннями людей.

З метою виявлення випадків захворювання з 1995 по 2002 рр. на наявність антитіл до *B. burgdorferi* було обстежено 213 хворих з діагнозами, що не виключають Лайм-бореліозу, в тому числі 182 – з підозрою або діагнозом «кліщовий енцефаліт» і 31 – з підозрою на ІКБ. Антитіла до *B. burgdorferi* виявлені у 134 (62,9 %) хворих. У 35 (16,4 %) випадках вперше на території області серологічно діагностовано Лайм-бореліоз, причому хворі зазнали укусу кліща в місцевостях, розташованих на значній відстані одна від одної у 6 адміністративних районах: Луцькому (20), Ратнівському (8), Ківерцівському (2), Ковельському (3), Іваничівському (2), що свідчить про значне поширення природних осередків. СГТА для області становить 169,8, що приблизно дорівнює відповідному показникові в деяких природних осередках ІКБ у Росії [14].

На жаль, незважаючи на лабораторне підтвердження випадків ІКБ у Волинській області, вони не знайшли свого відображення в офіційній звітності [15].

Із загальної кількості випадків ІКБ, які аналізуються за вказаний період, основна частина (75 %) припала на червень-жовтень – період активності кліщів *I. ricinus*. На відміну від КЕ, 25 % випадків ІКБ вперше були діагностовані у листопаді-лютому, що пов'язано з маніфестацією II і III стадій захворювання.

Серед виявлених хворих на ІКБ було 11 (31,4 %) осіб чоловічої статі, 24 (68,6 %) – жіночої. Вік пацієнтів коливався від 2 до 63 років, у віці 0-10 років були 4 особи, 11-20 років – 3, 21-30 років – 5, 31-40 років – 5, 41-50 років – 8, 51-60 років – 7. Таким чином, як правило, хворіли особи зрілого (від 30 років) віку – 57,1 %. Ймовірніше за все, це свідчить про частіше відвідування ними ендемічних за ІКБ місцевостей.

За даними епіданамнезу, тільки в 64,0 % випадків захворюванню на Лайм-бореліоз передував укус кліща, що відповідає відомим даним, згідно з якими третина хворих на ІКБ не пам'ятає або заперечує присмокування кліща. МЕ супроводжувала лише 25,0 % виявлених захворювань. У клінічній картині ІКБ були й інші симптоми, характерні для ранньої стадії недуги.

Наводимо спостереження.

Хвора В., 58 років, госпіталізована в інфекційне відділення Волинської обласної інфекційної лікарні 14.01.02 р.

Захворіла в червні 2001 р., коли після укусу кліщем у міжлопаткову ділянку підвищилась температура тіла до 40 °С, яка утримувалась протягом 3 днів, після чого знизилась до субфебрильної. На місці укусу кліща відчувала біль, свербіж шкіри та печію. Звернулася за допомогою до дільничного терапевта. Було призначено метациклін (7 днів),

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лінкоміцин (10 днів), бензилбензоат. Після курсу антибіотиків температура тіла нормалізувалась, хвора почувала себе краще. Обстежена на хворобу Лайма 15.08.01 р. (титр антитіл до *B. burgdorferi* 1:64), при обстеженні другої сироватки крові в нРІФ від 31.10.01 р. титр антитіл 1:64. Однак хвору постійно турбував свербіж шкіри в міжлопатковій ділянці. Із січня 2002 р. з'явились парестезії в спині, дискомфорт у ділянці серця.

14.01.02 р. направлена для лікування у Волинську обласну інфекційну лікарню. При госпіталізації свідомість не порушена, температура тіла 36,7 °С. На шкірі у міжлопатковій ділянці біля хребта пігментована пляма розміром до 4х4 см, пальпаторно не болюча. Тони серця ритмічні. Пульс 89 за 1 хв. Артеріальний тиск 150 і 90 мм рт. ст. Менінгеальні симптоми відсутні, сухожилкові рефлекс пригнічені, D>S. М'язовий тонус в нормі. Рухи правою рукою виконує із запізненням, порівняно з лівою. Патологічні рефлекс відсутні.

В аналізі крові: лейкоцитів 3,9 Г/л, п. 3 %, с. 50 %, л. 41 %, м. 6 %, ШОЕ 10 мм/год. Глікопротеїди 0,39 од., АсАТ 0,17 ммоль/(лхгод), серомукоїди 0,18 од. Аналіз сечі без патологічних змін. У нРІФ із специфічним діагностиком титр антитіл до *B. burgdorferi* від 31.01.02 р. 1:128.

Встановлено діагноз: хвороба Лайма, стадія II (гангліоневрит), перебіг середньої тяжкості. Іпохондричний синдром. Хронічна ішемічна хвороба серця, стенокардія напруги.

Призначено лікування: цефтриаксон 2,0 г/д 13 днів в/м, диклофенак натрію, прозерин, вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, лазеротерапія, електрофорез.

Парестезії та біль у спині зникли на 10-й день лікування. Хвора виписана на 13-й день лікування під спостереження лікаря-інфекціоніста поліклініки.

Рекомендовано продовжити лікування цефтриаксоном по 2,0 № 10 в/м, циклоферон за схемою, дослідження сироваток крові на наявність антитіл до *B. burgdorferi* через 3 міс.

Повторне динамічне спостереження протягом 2 років дозволило діагностувати пізню стадію ІКБ у хворої К., 52 років, яка була госпіталізована у Волинську обласну інфекційну лікарню 10.07.2002 р. зі скаргами на загальну слабкість, біль у правому колінному суглобі, біль голови, неспокійний сон, відчуття повзання мурашок по руках. Хворіє з липня 1999 р., коли мала укуси кліща в ділянці стегна. 24.08.1999 р. на місці укусу виникла еритема розміром 10х15 см. Лікувалась у Волинській обласній інфекційній лікарні з приводу хвороби Лайма, отримувала цефтриаксон (10 днів), десенсибілізуючі

препарати. Стан нормалізувався, виписана під спостереження інфекціоніста поліклініки. Рекомендацій лікаря не дотримувалась. У динаміці обстежена на наявність антитіл до збудника хвороби Лайма у нРІФ: 2.03.2000 р. – 1:20, 6.04.2000 р. – 1:20, 10.07.2000 р. – 1:80, 27.04.2002 р. – 1:128.

При госпіталізації 10.07.2002 р. температура тіла 36,8 °С, шкіра звичайного забарвлення. Тони серця ритмічні, ослаблені. АТ 145 і 100 мм рт. ст., ЧСС 100 за 1 хв. Хвора збуджена, багатослівна. Менінгеальні симптоми та патологічні рефлекс відсутні. Суглоби не змінені. Сухожилкові рефлекс ніг менш активні зліва.

В аналізі крові 1.07.2002 р.: лейкоц. 6,3 Г/л, ШОЕ 4 мм/год, п. 1 %, с. 57 %, л. 40 %, м. 2 %. Аналіз сечі без патологічних змін. У нРІФ зі специфічним діагностиком від 25.09.2002 р. титр антитіл до *B. burgdorferi* 1:256.

Отримувала лікування: цефтриаксон, циклоферон, фізіотерапевтичні процедури. Стан хворої нормалізувався на 20-й день лікування.

Виписана з діагнозом «Хвороба Лайма, III стадія, з ураженням лівого колінного суглоба, міокардіодистрофія з шлуночковою екстрасистолією».

Значна частина випадків безеритемної форми ІКБ, ймовірно, залишилась нез'ясованою, оскільки люди в таких випадках взагалі не звертаються за медичною допомогою. Тому є всі підстави вважати, що наведені дані не відповідають реальній ситуації, а дійсна захворюваність на ІКБ була і є значно вищою. Однак навіть у такому випадку вони переконливо підтверджують нашу думку про те, що Лайм-бореліоз не є спорадичною для Волині інфекцією. У цілому, за рівнем захворюваності ІКБ разом з КЕ займають в області одне з перших місць серед природноосередкових зоонозів.

Раніше ми звертали увагу на те, що, виходячи зі спільності переносника, епідеміології КЕ і ІКБ, сполучення паразитарних систем, особливе епідеміологічне значення має ймовірність одночасного інфікування людей двома збудниками і мікст-інфекція КЕ-ІКБ [16]. При серологічному обстеженні пацієнтів з підозрою або клінічним діагнозом «кліщовий енцефаліт» (182 хворих) і підозрою на ІКБ (31 хворий) вперше у Волинській області було виявлено 35 (16,4 %) осіб з анамнестичними титрами антитіл до збудників обох захворювань, а серед них двом (5,5 %) пацієнтам лабораторно діагностовано мікст-інфекцію. З урахуванням того, що таких хворих може бути 10-15 % [17], необхідно ввести обов'язкову диференційну діагностику КЕ і ІКБ в осіб з укусом кліща в анамнезі.

## Висновки

1. При вивченні епідемічного потенціалу природних осередків ІКБ слід враховувати показники чисельності та інфікування іксодових кліщів, частоту контакту з ними населення.

2. На значній території Волинської області існують ендемічні природні осередки іксодового кліщового бореліозу, де переносниками борелій є кліщі *I. ricinus*. Нерівномірність (і недостатність) об'єму обстеженого матеріалу в розрізі окремих адміністративних районів або природних ландшафтів поки що не дозволяє районувати територію Волинської області за ступенем ризику інфікування *B. burgdorferi* згідно з наведеними параметрами. Отримано лише перші результати, які будуть поповнюватись і уточнюватись.

3. Виявлені інтенсивний контакт з кліщами і численні випадки ІКБ у населення визначають можливість значної захворюваності на цю інфекцію в області, у зв'язку з чим перед лікарями різних спеціальностей стоїть завдання своєчасної діагностики, в т.ч. і диференційної з КЕ, і лікування ІКБ, що перебігає з поліморфною симптоматикою. У той же час серологічне тестування (лабораторне підтвердження діагнозу) хворих є неповним. Це пов'язано з тим, що абсолютна більшість їх обстежуються одноразово, спостереження в динаміці не проводиться, кров для дослідження береться в перші дні захворювання, коли специфічний імунітет ще не виробився.

4. В ендемічних на ІКБ і КЕ регіонах Волинської області виявлені випадки мікст-інфекції «кліщовий енцефаліт-хвороба Лайма», які становлять нову актуальну проблему інфекційної патології.

## Література

1. Asbrink E., Havmark A. Early and cutaneous manifestations in Ixodesborne borreliosis (erythema migrans, Lyme borreliosis) // Ann. N.-Y. Acad. Sci. – 1988. – V. 539. – P. 405-406.
2. Steer A.C. et al. Clinical manifestation of Lyme disease // Zbl. Bakteriologie. Mikrobiol. Hyg. – 1988. – Bd. 263, N 1-2. – S. 206-208.
3. Baranton G. Lyme borreliosis // Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. – 1990. – V. 13, N 3. – P. 111-117.
4. Виноград І.А., Білецька Г.В., Лозинський І.М., Козловський М.М. Кліщовий енцефаліт та інші арбовірусні інфекції в Україні // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 4. – С. 9-13.
5. Виноград І.А., Лозинський І.М., Березовський С.О. та ін. Спалах кліщового енцефаліту на Волині // Актуальні про-

блеми мікробіології, епідеміології, паразитології та профілактики інфекційних хвороб: Матеріали XIII з'їзду Українського наукового товариства мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д.К. Заболотного (9-11 жовтня 1996 р., Вінниця). – Київ-Вінниця, 1996. – С. 186-187.

6. Методические указания по эпидемиологии, диагностике, клинике и профилактике болезни Лайма / Э.И. Коренберг, В.А. Насонова, Л.П. Ананьева и др. – М.: МЗ СССР, 1991. – 61 с.

7. Коренберг Э.И., Николенко В.В., Воробьева Н.Н. и др. Непрямая реакция иммунофлюоресценции в лабораторной диагностике иксодовых клещевых боррелиозов // Мед. паразитол. – 2000. – № 1. – С. 9.

8. Ворошилова М.К., Жевандрова В.И., Балаян М.С. Методы лабораторной диагностики энтеровирусной инфекции. – М., 1964. – 26 с.

9. Cimmino M.A., Grandstrom M., Gray J.S. et al. European Lyme borreliosis clinical spectrum // Zbl. Bakteriologie. – 1998. – Bd. 287, N 3. – S. 248-252.

10. Акимов И.А., Небогаткин И.В. Иксодовые клещи (Ixodidae, Acarina) и болезнь Лайма в Украине // Вестник зоологии. – 1995. – № 1. – С. 73-75.

11. Акимов И.А., Небогаткин И.В. Итоги изучения иксодовых клещей (Ixodidae, Acarina) и болезнь Лайма в Украине. – Иркутск, 1996. – С. 87-88.

12. Hristea A., Hristescu S., Ciufecu C. et al. Seroprevalence of the asymptomatic infection with B. burgdorferi in forestry workers from Romania // Med. Malad. Infect. – 2001. – V. 31, N 2. – P. 308-309.

13. Матущенко А.А., Рудакова С.А., Коренберг Э.И. Предварительные результаты эколого-эпидемиологического изучения болезни Лайма в Западной Сибири // Мед. паразитол. – 1993. – № 4. – С. 27-29.

14. Николенко В.В., Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н., Роггенбук Д. Применение непрямой микроиммунофлюоресценции для серологического подтверждения иксодовых клещевых боррелиозов (сравнительный анализ) // Там же. – 2001. – № 2. – С. 17-21.

15. Хвороба Лайма в Україні (2000-2001 рр.): Інформаційний лист № 04.4.02-88/900 МОЗ України / Л.С. Некрасова. – Київ, 2002. – 4 с.

16. Білецька Г.В., Лозинський І.М., Семенишин О.Б. та ін. Диференційна діагностика змішаних кліщових інфекцій в Україні // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матер. VI з'їзду інфекціоністів України (25-27 вересня 2002 р., Одеса). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 97-98.

17. Алыпина И.И., Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н. Риск заражения иксодовым клещевым боррелиозом населения различных ландшафтных подзон Пермской области // Мед. паразитол. – 2002. – № 1. – С. 37-40.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### REVEALANKSTUKYKFLYMEKISEASE IN VRLYN REGIKN

H.V. Biletska, I.M. Lozynsky, O.S. Semenyshyn, H.V. Morochkovska, R.S. Morotchkovsky, M.M. Kozlovsky, O.S. Drul, Ye.H. Rohochy, M.V. Sholomey, O.S. Bon, A.A. Kinakh, S.O. Berezovsky

**SUMMARY.** The present paper analyzes the first results of Lyme disease (LD) study in Volyn region. The spontaneous infectivity rate of *I. ricinus* tick with borrelias comprises 19,8 %. Blood serum of 277

donors in 8 districts was examined. The high proportion of antybodies to LD agent was found. As a result of examination of blood serum of 213 patients with initial diagnosis «Tick-borne encephalitis» (182 persons) and with suspicion on Lyme disease (31 patients) in 134 cases (62,9 %) the presence of antybodies to LD agent was detected. For the first time 35 (26,1 %) of the LD cases were serologic diagnosed. It was concluded that LD is endemic in Volyn region.

© Толстанов О.К., 2003  
УДК 615.28:615.015.11

О.К. Толстанов

## ПРОТИМІКРОБНААКТИВНІСТЬНОВИХЧЕТВЕРТИННИХ ПОХІДНИХСОЛЕЙХІНОЛІНІЮ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків

Визначено ступінь і спектр протимікробної дії четвертинних похідних солей хінолінію. Встановлено, що хінолінієві сполуки більш активні відносно грампозитивних бактерій і кандид. Визначено залежність «активність-структура» у більшості похідних хінолінію нового синтезу.

Арсенал протимікробних засобів, які використовуються сьогодні в медицині та ветеринарії, задовольняє потребу в них далеко не повністю. Тому проблема пошуку та конструювання ефективніших профілактичних і лікувальних препаратів, антисептиків та дезінфектантів сьогодні вельми актуальна [1-4].

### Матеріали і методи

Четвертинні похідні солей хінолінію синтезовані та охарактеризовані з фізико-хімічної точки зору на кафедрі органічної хімії Буковинського державного університету ім. Ю. Федьковича. Досліджувані сполуки є дрібнокристалічним різноколірним порошком з високою температурою плавлення. Вивчення протимікробної дії четвертинних похідних хінолінію виконано згідно із сучасними вимогами Державної фармакопеї України [5]. Методом серійних розведень хімічних сполук у твердих і рідких живильних середовищах вивчено протимікробну активність похідних хінолінію щодо стандартних штамів мікроорганізмів (*S. aureus* 209-P, *E. coli* 365, *B. proteus vulgaris* 409, *P. aeruginosa* 128, *B. fragilis* 196, *C.*

*diphtheriae* PW-8, *Candida albicans* 688). У разі використання крім води інших розчинників хімічних сполук паралельно з основним дослідом ставили й контрольний.

### Результати досліджень та їх обговорення

Хлорвмісні четвертинні солі хінолінію, що включають залишок диметиланіліну, мали досить значну активність щодо грампозитивних бактерій і грибів (мінімальні затримуючі ріст мікробів концентрації (МЗК) перебувають у межах від 0,25 до 31,2 мкг/мл). Вплив їх на ентеробактерій і псевдомонад менший (ріст кишкової палички затримується препаратами в дозах 31,2-250,0 мкг/мл, протею і синьогнійної палички – 31,2-250,0 мкг/мл); коринебактерії і неспорові анаероби були помірно чутливими до хлорвмісних четвертинних солей хінолінію (МЗК від 1,0 до 62,5 мкг/мл). При зіставленні структури і протимікробної дії хлорвмісних четвертинних солей хінолінію, що містять залишок диметиланіліну, чітко простежується підвищення їх активності щодо стафілококів, коринебактерій і кандид з подовженням вуглеводневого ланцюга замісника біля гетероатома азоту, що особливо помітно у сполук під шифром 5-12.

2- і 4-стирилхінолінієві солі були досить активними щодо стафілококів, коринебактерій і дріжджоподібних грибів (МЗК у межах від 0,12 до 31,2 мкг/мл).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Значніший вплив на грампозитивні мікроорганізми мають похідні хінальдинію (сполуки 13-24) і лепідинію (сполуки 30-57) порівняно із заміщеними біля атома азоту хінолінового ядра диметиламіностирилхінолінієвими похідними (сполуки 25-29). При цьому встановлена деяка залежність ступеня протимікробної активності солей стирилхінолінію від довжини вуглеводного ланцюга алкільного замісника. Грамнегативні бактерії виявилися більш чутливими до хлор- і йодовмісних 2(4)-стирилхінолінієвих солей, ніж до відповідних бромідів. Не встановлено чіткої залежності ступеня впливу сполук ряду на си́ногнійну паличку і протей від структури стирилхінолінієвих похідних, хоча протибактерійна активність їх коливається в значних межах (від 15,6 до 500,0 мкг/мл).

Четвертинні солі стирилхінолінію в ряді випадків були досить активними відносно грампозитивних бактерій і грибів. Так, 1-феніл-4-біс-2,2(п-диметиламінофеніл)ацетилхіноліній бромід (сполука 65) у дозі 0,12 мкг/мл затримував ріст стафілококів і згубно впливав на кандид у концентрації 2,0 мкг/мл. Чітко простежується зв'язок між протимікробною активністю ряду випробуваних сполук й особливістю анельованих кілець. Так, значніша протистафілококова та протикандидна дія виявилась у сполук 55, 56, 63 і 64, які містять о-тіофеніленове кільце, порівняно зі сполуками 57, 58 і 62, що включають у молекулі о-феніленове кільце. Досить цікавим, на наш погляд, є факт приблизно однакової активності відносно грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів 3-(п-диметиламіностирил)піридо-[3, 2, 1-j, k]карбозолій хлориду (сполука 58). Цілком ймовірно, що підвищення ступеня протимікробної дії в цьому випадку пов'язане з наявністю в якості замісника в положенні R4 ацетильної групи (варто порівняти з активністю сполук 59 і 61, які містять водень у положенні 3 хінолінового ядра).

Оцінюючи в цілому спектр і рівні протимікробної активності четвертинних похідних хінолінію, варто відзначити їх виражений вплив на грампозитивні бактерії і гриби. Деякою мірою дія вивчених сполук на ентеробактерії нижча, однак все ж достатня для порівняння з протимікробними засобами, які широко використовуються в клінічній практиці. Результати проведених досліджень підтверджують можливість розробки на основі четвертинних похідних хінолінію ефективних про-

тимікробних засобів, що узгоджується з поглядами інших авторів [6, 7].

### Висновок

Для оцінки реальної перспективи розробки на основі четвертинних похідних хінолінію протимікробних препаратів необхідно розширити вивчення спектру дії найактивніших з них щодо музейних і клінічних штамів збудників інфекційних та гнійно-запальних захворювань, а також визначити параметри токсичності.

### Література

1. Палій І.Г. Сучасні аспекти профілактичної і терапевтичної антисептики та хіміотерапії // Інфекційні хвороби. – 1995. – № 1. – С. 36-38.
2. Гудзь О.В. Зв'язок між хімічною будовою та протимікробною активністю ПАР // Синтез, експериментальне вивчення та клінічне застосування четвертинних амонієвих сполук: Матеріали симпозиуму. – Чернівці, 1995. – С. 21-24.
3. Groschol D., Kramer A., Krasilnicov A.P. Antiseptiks and disinfection // Zbl. Hyg. Umweltmedium. – 1988. – P. 526-532.
4. Kramer A., Groschel D., Hingst H. et al. Decamethoxin // Klin. Antiseptik. – Berlin, Heidelberg, 1998. – S. 450-468.
5. Державна фармакопея України. – 2001. – 420 с.
6. Перепичка М.П. Противомикробная активность и биологическое действие новых азот- и железосодержащих соединений, включающих хинолиновые и ферроценильные фрагменты: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Минск, 1990. – 21 с.
7. Присяжнюк П.В., Патратий В.К., Проданчук Н.Г. Синтез и противомикробные свойства некоторых производных хинолина // Хим. фарм. журнал. – 1998. – № 4. – С.440-444.

### ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW QUATERNARY DERIVATIVE SALTS OF QUINOLINIUM

O.K. Tolstano

*SUMMARY. The degree and spectrum of antimicrobial activity of quaternary derivative salts of quinolinium is determined. The activity of quinolinium combinations concerning grampositive bacteria and candidas is more expressed. The dependence "activity-structure" at the majority of quinolinium derivative of new synthesis is determined.*

Г.І. Мавров, Г.П. Чінов

# ПЕРСИСТЕНТНА ХЛАМІДІЙНА ІНФЕКЦІЯ: ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ ТА НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Інститут дерматології та венерології АМН України, м. Харків

Поняття персистентна (персистуюча) інфекція запозичене з англійської мови, у якій слово «*persistent*», згідно з *Oxford English Dictionary*, має два значення – «тривалий» (*obstinately enduring*) і «постійно повторюваний» (*constantly repeated*). У застосуванні до медицини ці поняття розділені. Синонімами слова «персистентний» є «хронічний», «латентний», «постійний». Повторне інфікування називають «реінфекцією» і не відносять до персистентної інфекції. На практиці розділити ці два поняття часто буває важко, оскільки тривала інфекція (як латентна, так і маніфестна) може бути результатом одного зараження або багатьох послідовних заражень.

Чутливі методи діагностики, засновані на ампліфікації ДНК, дозволили остаточно довести існування хламідійної персистентної інфекції. Однак причини і механізми реактивації захворювання невідомі. Не встановлено у якій формі існують хламідії в організмі при персистенції, чи чутливі вони до антибіотиків, які механізми ушкодження тканин. Експерименти *in vitro*, на тваринах, а також клінічні дослідження показують значну роль персистентної хламідійної інфекції в патології людини.

У звичайних нормальних умовах цикл розвитку хламідій у сприйнятливих клітинах є продуктивним, при якому елементарні тільця хламідій (ЕТ), в остаточному підсумку, вивільняються з клітини і заражають наступні клітини. Такий розвиток подій є типовим як при зараженні культури клітин в лабораторних умовах, так і організму при хламідіозі. Роботи Moulder і співавторів ще у 80-х роках, які вивчали ріст *C. trachomatis* і *C. psittaci* у мишачих фібробластах, показали, що у звичайних умовах цикл розвитку хламідій у клітинах може бути неповним, коли друге покоління ЕТ не утворюється або утворюється у вкрай незначних кількостях [1-3]. Тоді ж була сформована концепція персистентної хламідійної інфекції.

В експериментах Moulder і колег різні штами *C. trachomatis* і *C. psittaci* центрифугували на мо-

ношар L-клітин і клітин McCoу при наявності циклогексиміду – інгібітора білкового синтезу прокаріот. Спочатку більше половини клітин були лізовані в результаті продуктивного циклу хламідійної інфекції. Клітини, що залишилися, потім культивувалися в середовищі, що не містило циклогексиміду і не підлягало центрифугуванню. Через декілька тижнів частка клітин, які мали включення, зменшилась до 1 % і нижче. Одною з причин цього було те, що клітини, вільні від збудника, розмножувалися швидше [4]. Однак через 100 днів після первинного зараження пропорція клітин, що несуть включення, різко зростає. Подальше культивування супроводжувалося зміною періодів масивного розмноження хламідій і загибеллю багатьох клітин, що змінювалися періодами стихання інфекції та проліферацією клітин культури. При цьому було показано, що інвазивність хламідій не змінюється. Оскільки в умовах даного експерименту вивчався серовар А *C. trachomatis*, що не здатний потрапити у фібробласти без центрифугування, то було зроблено припущення, що інфекція підтримується завдяки інфікуванню дочірніх клітин при поділі, а не зараженню інтактних клітин [5]. Спадкова передача хламідійної інфекції була доведена дослідженнями, проведеними в НДІ епідеміології та мікробіології ім. М.Ф. Гамалії АМН СРСР. А.А. Шаткіним і співавт. було показано, що *C. trachomatis* здатна персистувати у культурі клітин принаймні 3 роки [6]. Була показана можливість тривалої персистенції (більше 2 років) *C. pneumoniae* у культурі клітин.

Електронно-мікроскопічні дослідження показали, що морфологія хламідійних включень при інфекції *C. trachomatis* і *C. pneumoniae*, тривале існування хламідій мають свої особливості. Крім типових ЕТ і ретикулярних тілець (РТ), з'являються так звані атипові «аберантні» тільця (АТ), кількість яких зростає. За ступенем електронної щільності АТ наближаються до РТ, а їх розміри можуть бути або великими (у 4-5 разів більше, ніж

звичайні РТ), або дрібними, порівняними з ЕТ [6-8]. При персистентній інфекції *C. psittaci* клітини культури резистентні до нового екзогенного зараження. Прикріплення ЕТ до зовнішньої мембрани не відбувається. Вміст поверхневих білків плазматичної мембрани змінюється [1-3].

При персистентній інфекції *C. trachomatis* може спостерігатися прикріплення хламідій до плазматичної мембрани з наступною суперінфекцією при новому зараженні. Ці відмінності між *C. psittaci* і *C. trachomatis* пов'язані з особливостями взаємодії з протеїнкіназою – важливим компонентом сигнальної трансдукції клітини-хазяїна, а також з різною потребою в дієніні та інших компонентах цитоскелету, які забезпечують поглинання і транслокацію елементарних тілець [9, 10]. Переключення з продуктивного циклу розвитку хламідій на персистентний цикл є поступовим і багатоступінчастим процесом, який може бути індукований нестачею триптофану і цистеїну, необхідних для розмноження хламідій, а також впливом пеніциліну,  $\gamma$ -інтерферону, зменшенням кількості клітин у культурі [11-14]. Примітно, що ізоляти *Chlamydophila pecorum*, виділені від овець, і *Simkania negevensis*, виділені від людей, мають тенденцію спонтанно продукувати персистентну інфекцію в культурі клітин і характеризуються тривалим циклом розвитку (до декількох тижнів) [15-17].

Завдяки дослідженням *in vitro* було показано, що персистентна хламідійна інфекція пов'язана з незавершеним життєвим циклом хламідій. Цей стан може бути викликаний неадекватною антибіотикотерапією і впливом на збудника факторів клітинного імунітету. У стані персистенції хламідії малочутливі до антибіотиків і до впливів з боку імунної системи хазяїна. Персистентна інфекція, клінічним відображенням якої є латентне захворювання, може перейти в маніфестну з повним циклом розвитку збудника.

Дуже важливими для розуміння персистентної хламідійної інфекції є моделювання цього процесу. Тваринні моделі мають суттєву перевагу перед культурою клітин, оскільки дозволяють вивчати роль захисних механізмів макроорганізму, зокрема імунної системи. Досліджень на тваринних моделях, прицільно спрямованих на вивчення патогенетичних особливостей персистентної інфекції, було проведено небагато. В експериментальній моделі трахоми при зараженні тайванських мавп штамами *C. trachomatis*, виділеними від хворих на трахому, клінічних проявів не спостерігалось, однак хламідії можна було виділити з кон'юнктиви

тварин [18]. Імуносупресія кортикостероїдами призводить до поновлення виділення хламідій у тварин через багато тижнів після експериментального зараження і безсимптомної інфекції. У дослідженні, що проводилося через чверть століття на макаках, ДНК і РНК *C. trachomatis* визначалися в кон'юнктиві тривалий час після зникнення клініки і виділення життєздатних хламідій (тобто після зникнення клінічних і лабораторних ознак інфекції) [19]. При експериментальній пневмонії в мишей, спричиненій *C. trachomatis* або *C. pneumoniae*, кортикостероїди також відновлювали виділення життєздатних хламідій [20, 21]. При генітальному зараженні мишей адаптованим штамом *C. trachomatis* виділення хламідій припиняється через 3-4 тиж. Коли цих мишей у термін до 4-5 тиж. після спонтанного «самовиліковування» піддавали імуносупресії кортизоном або циклофосфамідом, то виділення життєздатних хламідій у них відновлювалося. Частота реактивації інфекції зменшувалася згодом і не залежала від дози первинного зараження. Вплив прогестерону, що використовувався в даній моделі для стабілізації естрального циклу і зменшення частоти зміни епітелію, знижував частоту реактивації інфекції після імуносупресії [22].

Таким чином, при експериментальній хламідійній інфекції можна виділити умовно три стадії – клінічно маніфестну, безсимптомну, коли хламідії виділяються у довкілля, і персистентну, коли симптоми захворювання й виділення хламідій зовні відсутні, але інфекція зберігається усередині клітин. Перші дві є заразними, третя – практично незаразна. Персистентна інфекція переходить у безсимптомну або маніфестну інфекцію при пригніченні імунної системи або зміні гормонального статусу. При вагінальному зараженні мишей лінії 357BL/6 агентом мишачої пневмонії (сучасна назва *C. muridarum*) під впливом прогестерону відбувалася дисемінація інфекції в лімфатичні вузли, черевну порожнину, селезінку, нирки, печінку і легені через 7-14 днів. Однак у нормальних мишей дисемінована інфекція минула самотійно [23]. У мишей з дефектом гена  $\gamma$ -інтерферону мала місце виражена лімфогенна дисемінація і дисемінація через яйцевід. Загальна інфекція тривала 49 днів. У мишей 357BL/6 (SCID), що мають виражений множинний імунодефіцит, при експериментальному зараженні хламідіями швидко розвивається тяжка дисемінована інфекція.

Таким чином, при генітальній хламідійній інфекції має місце короткочасна дисемінація, що контролюється IFN- $\gamma$  й іншими захисними механізм-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

мами. При нестачі  $\gamma$ -інтерферону генералізація інфекції закріплюється і відбувається ураження багатьох органів й тканин. Було показано, що штамми *C. trachomatis*, що викликають генітальні інфекції в людини, хоча й менш вірулентні, ніж *C. muridarum*, але в той же час менш чутливі до впливу  $\gamma$ -інтерферону [24]. Фактори макроорганізму (стан імунної системи, зокрема цитокіновий статус, генотип, наявність інфекції в анамнезі – чи контактувала імунна система зі збудником раніше, гормональний статус), вірулентність штаму, що викликав інфекцію, кількість збудника і місце первинного зараження визначають наявність дисемінації, її ступінь й наслідки. Типовим прикладом генералізованої хламідійної інфекції зі специфічними клінічними проявами є хвороба Рейтера і хламідійний перитоніт (перигепатит). Можливо, існують й інші клінічні форми генералізованих хламідіозів з ураженням різних органів і систем. В останні роки гематогенна дисемінація хламідій показана при багатьох формах хламідійної інфекції за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, коли хламідійна ДНК виявлялася в суглобах, у моноцитах крові, судинах й інших органах [25-27].

Усі види хламідій, що інфікують людину, здатні викликати безсимптомну або тривало персистентну інфекцію. При респіраторній інфекції, яка спричинена *C. pneumoniae*, показано, що виділення хламідій у культурі клітин зі змивів дихальних шляхів продовжується, принаймні, протягом 1 року після тривалих курсів антихламідійних препаратів [28]. Дослідженнями останніх років показано, що *C. pneumoniae* тривало персистує не тільки в респіраторному каналі, але й у стінці судин і нервовій системі, незважаючи на масивні дози антибіотиків. Цій персистенції деякі автори приписують вирішальну роль у виникненні ряду хронічних захворювань з невідомою етіологією.

При очній і генітальній інфекції *C. trachomatis* також здатна персистувати місяці й роки при відсутності адекватного лікування. Часто ця інфекція безсимптомна, або, як у випадку з трахомою, перебіг є хронічним рецидивним з періодичними загостреннями [29]. У молодих жінок персистентна генітальна інфекція асоціюється із запальними захворюваннями органів малого тазу (ЗЗОМТ) [30]. При персистентній генітальній інфекції можуть бути рецидиви, зумовлені реактивацією продуктивного циклу розвитку хламідій, і реінфекції – або від колишнього, недостатньо лікованого партнера, або від нового партнера. У перших двох випадках виділяється той же штам *C. trachomatis*, а в третьому – інший штам

[31]. На відміну від *C. pneumoniae*, при інфекціях, спричинених *C. trachomatis*, проведення адекватних курсів антибактерійної терапії елімінує персистентну інфекцію [32].

З появою методів аналізу ДНК (полімеразна – ПЛР і лігазна ланцюгова – ЛЛР реакції) стало можливим ідентифікувати індивідуальний генотип збудника і розрізняти персистенцію від реінфекції. Раніше такі дослідження були засновані на серотипуванні хламідій, які виділені від конкретного хворого. Відомо, що в *C. trachomatis* серовар (серотип) визначається варіабельною ділянкою MOMP – головного білка зовнішньої мембрани, що кодується геном *omp*. Якщо визначити послідовності варіабельних ділянок гена *omp*, то можна генотипувати хламідії. Dean і співавтори обстежували сім жінок протягом 8 років, які мали від 5 до 10 епізодів генітальної інфекції, що підтверджена за допомогою виділення хламідій в культурі клітин [32]. У всіх жінок мала місце персистенція штаму, що спричинив первинне захворювання. У проміжках між загостреннями, коли після проведеного лікування культуральні дослідження були негативними, відзначалася позитивна ЛЛР, що свідчила про персистенцію даного штаму. Оскільки в дослідженні не враховувалася статевая поведінка і не обстежувалися статеві партнери, то не можна було виключити реінфекцію.

Більшість сероварів *C. trachomatis*, які викликають генітальні інфекції – це D, E, F, J, I і H. Клініко-епідеміологічні особливості захворювань, спричинених цими сероварами, не вивчені. Можливо, деякі серовари більш інвазивні, а інші більш схильні викликати безсимптомну персистентну інфекцію [33, 34]. У дослідженні Katz і співавторів 106 підлітків обстежилися за допомогою ПЛР протягом 3 міс. після лікування хламідіозу азитроміцином [35]. У тих, хто не мав статевих контактів або мав контакти з використанням презервативу або з колишнім лікованим партнером, рецидив настав приблизно в 14 %. У тих, хто мав незахищені контакти з новим партнером, інфекція виявлялася в 55 % випадків. У цьому дослідженні генотипування не було проведено. Персистенція *C. trachomatis* при вродженій інфекції також має місце. У цій ситуації ймовірність реінфекції мінімальна. Було обстежено 22 дитини через рік після вродженого хламідіозу, які не лікувалися або лікувалися неадекватно. У 35 % з них були знову виявлені хламідії [36].

Відомо, що хламідії активніші й розмножуються в клітинах, що ростуть і діляться. Тому персистентна інфекція може бути активована факторами, що викликають прискорення змін клітин епі-

телію – травмою, іншою супутньою інфекцією, гормональними впливами [37]. Показано, що інфікування *Neisseria gonorrhoeae* підвищує ймовірність виділення *C. trachomatis* у жінок – статевих партнерів чоловіків з гонорейним уретритом [38, 39]. Супутня гонококова інфекція викликає рецидив персистентного хламідіозу. Запалення, спричинене іншим збудником, призводить до зміни фону цитокінів у місці інфекції, що викликає активацію продуктивного циклу розмноження хламідій.

Досліди на приматах і клініко-морфологічні дослідження показують, що інфекція *C. trachomatis* кон'юнктиви і статевих шляхів не обмежується епітелієм і потрапляє глибше, в підслизову і м'язовий шар [40, 41]. Клінічні та гістоморфологічні дослідження хворих із запальними захворюваннями малого тазу, що викликані *C. trachomatis*, підтвердили морфологічні зміни в маткових трубах. Спостерігалися лімфоцитарна й гістіоцитарна інфільтрація у вигляді скупчень клітин, інтенсивний склероз, руйнування епітелію, дистрофія м'язів. Виділено три ступені ушкодження маткових труб при хламідіозі, які не завжди збігалися з тяжкістю захворювання [42, 43].

Діагностика персистентної хламідійної інфекції часто утруднена через відсутність клінічних проявів і суперечливі результати різних лабораторних тестів. Оскільки при персистентній інфекції має місце незавершений життєвий цикл, то така інфекція характеризується позитивними тестами на антигени й ДНК і лише періодичним діагностичним виділенням ЕТ у культурі клітин. У роботі Patton і співавторів *C. trachomatis* визначали в біоптатах маткових труб жінок з трубною безплідністю [41]. Метод виділення в культурі клітин був позитивним у 3 з 25 пацієнтів (12 %), у 12 з 24 (50 %) – метод гібридизації ДНК *in situ*, у 15 з 22 (68,2 %) – метод імунопероксидазного виявлення антигену й у 2 з 10 (20 %) – електронна мікроскопія. Чутливість вищезгаданих тестів може варіювати, тому часто має місце дискордантність результатів. В окремому клінічному випадку персистентної інфекції *C. trachomatis* епідеміологічні, клінічні та мікробіологічні ознаки хламідіозу можуть не збігатися. У пацієнта можуть бути відсутні клінічні та анамnestичні дані на користь хламідійної інфекції, але можуть бути лабораторні ознаки хламідіозу. І навпаки, наявність чітких вказівок на можливість зараження хламідіозом може не супроводжуватися маркерами інфекції, які характеризують гуморальну імунну відповідь (антитіла) і виділення життєздатного збудника (культура). У таких випад-

ках ПЛР часто є єдиним позитивним тестом на хламідіоз, хоча ретельне культуральне дослідження з безліччю пасажів дозволяє іноді одержати позитивну культуру. Питання про лікування і його обсяг вирішується індивідуально з урахуванням усього комплексу клінічних, епідеміологічних, анамnestичних і лабораторних даних, а також з урахуванням віку хворого та його соціального оточення [44, 45].

### Література

1. Moulder J.W., Levy N.J., Schulnian L.P. Persistent infection of mouse fibroblasts (L cells) with *Chlamydia psittaci*: evidence for a cryptic chlamydial form // Infect. Immun. – 1980. – V. 30. – P. 874-883.
2. Moulder J.W., Levy N.J., Zeichner S.L., Lee C.K. Attachment defect in mouse fibroblasts (L cells) persistently infected with *Chlamydia psittaci* // Ibid. – 1981. – V. 34. – P. 285-291.
3. Moulder J.W., Zeichner S.L., Levy N.J. Association between resistance to superinfection and patterns of surface protein labeling in mouse fibroblasts (L cells) persistently infected with *Chlamydia psittaci* // Ibid. – 1982. – V. 35. – P. 834-839.
4. Horoschack K., Moulder J.W. Division of single host cells after infection with chlamydiae // Ibid. – 1978. – V. 19. – P. 281-286.
5. Richmond S.J. Division and transmission of inclusions of *Chlamydia trachomatis* in replicating McCoy cell monolayers // FEMS Microbiol. Lett. – 1985. – V. 29. – P. 49-52.
6. Шаткин А.А., Орлова О.Е., Попов В.Л. и др. Персистентная хламидийная инфекция в культуре клеток // Вестн. АМН СССР. – 1985. – V. 3. – P. 51-55.
7. Kutlin A., Flegg C., Malay S. et al. Ultrastructural study of *Chlamydia pneumoniae* in a continuous infection model // 4th European Chlamydia Congress «Chlamydia'2000»: Abstract book. – Helsinki, 2000. – P. 227.
8. Kutlin A., Roblin P.M., Hammerschlag M.R. Continuous *Chlamydia pneumoniae* infection in vitro // Chlamydial Infections: Proceeding of the 9-th International Symposium on Human Chlamydial Infection. International Symposium on Human Chlamydial Infection. International Chlamydia Symposium. – San Francisco. Calif., 1998. – P. 325-327.
9. Birkelund S., Bini L., Pallini V. et al. Characterization of *Chlamydia trachomatis* 12-induced tyrosine-phosphorylated HeLa cell proteins by two-dimensional gel electrophoresis // Electrophoresis. – 1997. – V. 18. – P. 563-567.
10. Clausen J.D., Christiansen G., Hoist H.V., Birkelund S. *Chlamydia trachomatis* utilizes the host cell microtubule network during early events of infection // Mol. Microbiol. – 1997. – V. 25. – P. 441-449.
11. Beatty W.L., Stephens R.S. CD8+ T-lymphocyte mediated lysis of *Chlamydia*-infected L cells using an endogenous antigen pathway // J. Immunol. – 1994. – V. 153. – P. 4588-4595.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

12. Beatty W.L., Belanger T.A., Desai A.A. et al. Tryptophan depletion as a mechanism of gamma interferon-mediated Chlamydial persistence // *Infect. Immun.* – 1994. – V. 62. – P. 3705-3711.
13. Coles A.M., Pearce J.H. Regulation of *Chlamydia psittaci* (strain guinea pig inclusion conjunctivitis) growth in McCoy cells by amino acid antagonism // *J. Gen. Microbiol.* – 1987. – V. 133. – P. 701-708.
14. Coles A.M., Reynolds D.J., Harper A. et al. Low nutrient induction of abnormal chlamydial development – a novel component of chlamydial pathogenesis // *FEMS Microbiol. Lett.* – 1993. – V. 106. – P. 193-200.
15. Kahane S., Metzger E., Friedman M.G.. Evidence that the novel microorganism 'Z' may belong to a new genus in the family Chlamydiaceae // *Ibid.* – 1995. – V. 126, N 2. – P. 203-207.
16. Friedman M.G., Birkebaek N., Dvoskin B. et al. Serologic evidence for infection with *Simkania negevensis* in Denmark and its possible association with chronic cough // 4th European Chlamydia Congress «Chlamydia'2000»: Abstract book. – Helsinki, 2000. – P. 283.
17. Philips H.L., Clarkson M.J. Spontaneous change from overt to covert infection of *Chlamydia pecorum* in cycloheximide treated mouse McCoy cells // *Infect. Immun.* – 1995. – V. 63. – P. 3729-3730.
18. Wang S.P., Grayston J.T., Alexander E.R.. Trachoma vaccine studies in monkeys // *Am. J. Ophthalmol.* – 1967. – V. 63. – P. 1615-1620.
19. Holland S.M., Hudson A.P., Bobo L. et al. Demonstration of chlamydial RNA and DNA during a culture negative state // *Infect. Immun.* – 1992. – V. 60. – P. 2040-2047.
20. Laitinen K., Laurila A., Leinonen M., Saikku P. Reactivation of *Chlamydia pneumoniae* infection in mice by cortisone treatment // *Ibid.* – 1996. – V. 64. – P. 1488-1490.
21. Malinverni R., Kuo C.C., Campbell L.A., Grayston J.T.. Reactivation of *Chlamydia pneumoniae* lung infection in mice by cortisone // *J. Infect. Dis.* – 1995. – V. 172. – P. 593-594.
22. Cotter T.W., Miranpuri G.S., Ramsey K.H. et al. Reactivation of chlamydial genital tract infection in mice // *Infect. Immun.* – 1997. – V. 65. – P. 2067-2073.
23. Cotter T.W., Ramsey K.H., Miranpuri G.S. et al. Dissemination of *Chlamydia trachomatis* chronic genital tract infection in gamma interferon gene knockout mice // *Ibid.* – 1997. – V. 65. – P. 2145-2152.
24. Perry L., Su H., Messer R. et al. Differential *in vivo* and *in vitro* susceptibilities of murine and human *Chlamydia trachomatis* isolates to interferon gamma // Chlamydial Infections: Proceedings of the 9-th International Symposium on Human Chlamydial Infection. International Chlamydia Symposium. – San Francisco, Calif., 1998. – P. 383-386.
25. Bas S., Griffais R., Kvien T. K. et al. Amplification of plasmid and chromosome *Chlamydia* DNA in synovial fluid of patients with reactive arthritis and undifferentiated seronegative oligoarthritis // *Arthr. Rheum.* – 1995. – V. 38. – P. 1005-1013.
26. Boman J., Soderberg S., Forsberg J. et al. High prevalence of *Chlamydia pneumoniae* DNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with cardiovascular disease and in middle-aged blood donors // *J. Infect. Dis.* – 1998. – V. 178. – P. 274-277.
27. Wilkinson N.Z., Kingsley G. H., Sieper J. et al. Lack of correlation between the detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in synovial fluid from patients with a range of rheumatic diseases and the presence of an antichlamydial immune response // *Arthritis Rheum.* – 1998. – V. 41. – P. 845-854.
28. Hammerschlag M.R., Chirgwin K., Roblin P.M. et al. Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – V. 14. – P. 178-182.
29. Ward M.E., Bailey R., Lesley A. et al. Persisting inapparent chlamydial infection in a trachoma endemic community in the Gambia // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1990. – V. 69, Suppl. – P. 137-148.
30. Westrom L.V. *Chlamydia* and its effect on reproduction // *Hum. Reprod.* – 1996. – V. 11. – P. 23-30.
31. Wagenvoort J.H.T., Suchland R.J., Kluijtmans J.A.J.W., Stamm W.E.. Detection of different *Chlamydia trachomatis* serovars of urogenital origin by enzyme immunoassay // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1989. – V. 8. – P. 319-320.
32. Dean D., Suchland R.J., Stamm W.E.. Apparent long-term persistence of *Chlamydia trachomatis* cervical infections – analysis by *ompA* genotyping // Chlamydial Infections: Proceedings of the 9-th International Symposium on Human Chlamydial Infection. International Chlamydia Symposium. – San Francisco, Calif., 1998. – P. 31-34.
33. Workowski K.A., Stevens C.E., Suchland R.J. et al. Clinical manifestations of genital-infection due to *Chlamydia trachomatis* in women – differences related to serovar // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – V. 19. – P. 756-760.
34. Workowski K.A., Suchland R.J., Pettinger M.B., Stamm W.E.. Association of genital infection with specific *Chlamydia trachomatis* serovars and race // *J. Infect. Dis.* – 1992. – V. 166. – P. 1445-1449.
35. Katz B.P., Fortenberry J.D., Orr D.P. Factors affecting chlamydial persistence or recurrence one and three months after treatment // Chlamydial Infections: Proceedings of the 9-th International Symposium on Human Chlamydial Infection. International Chlamydia Symposium. – San Francisco, Calif., 1998. – P. 35-38.
36. Bell T.A., Stamm W.E., Wang S.P. et al. Chronic *C. trachomatis* infections in infants // *JAMA.* – 1992. – V. 267. – P. 400-402.
37. Campbell S., Richmond S.J., Haynes P. et al. An *in vitro* model of *Chlamydia trachomatis* infection in the regenerative phase of the human endometrial cycle // *Gen. Microbiol.* – 1988. – V. 134. – P. 2077-2087.

38. Batteiger B.E., Fraiz J., Newhall W.J. et al. Association of recurrent Chlamydial infection with gonorrhea // J. Infect. Dis. – 1989. – V. 159. – P. 661-669.

39. Katz B.P., Batteiger B.E., Jones R.B.. Effect of prior sexually transmitted disease on the isolation of *Chlamydia trachomatis* // Sex. Transm. Dis. – 1987. – V. 14. – P. 160-164.

40. Cappuccio A.L., Patton D.L., Kno C.C., Campbell L.A. Detection of *Chlamydia trachomatis* deoxyribonucleic acid in monkey models (*Macaco nemestrina*) of salpingitis by in-situ hybridization – implications for pathogenesis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – V. 171. – P. 102-110.

41. Patton D.L., Askienazy el Bhar M., Henry-Suchet J. et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in fallopian tube tissue in women with postinfectious tubal infertility // Ibid. – 1994. – V. 171. – P. 95-101.

42. Мавров Г.И., Мальцева Т.В.. Гистопатология маточных труб у больных с хламидийной инфекцией // Журнал АМН України. – 2003. – V. 9, № 1. – P. 185-193.

43. Мавров Г.И. Клинико-морфологическая характеристика хламидийного сальпингита // Вестник дерматол. венерол. – 1994. – V. 4 – P. 18-22.

44. Шеремета В.В., Лебедюк М.М. Персистуюча хламідійна уrogenітальна інфекція: фактори і механізми виникнення, обґрунтування доцільності проведення подальших досліджень // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. (Київ). – 2002. – Т. 2, № 5. – С. 63-67.

45. Лебедюк М.М., Шеремета В.В., Федчук В.П. Методи лабораторної діагностики уrogenітального хламідіозу // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н.А. Торсуева (Донецк). – 2002. – С. 92-95.

© Колектив авторів, 2003  
УДК 616.36-006.6

**М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, І.Я. Господарський, С.М. Андрейчин,  
І.Й. Галайчук, М.І. Домбрович, Ю.В. Угляр, Д.В. Козак**

## **ПЕРВИННИЙ РАК ПЕЧІНКИ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФІЛАКТИКА**

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Термін «первинний рак печінки» (ПРП) об'єднує пухлину, яка виникає з гепатоцитів (гепатоцелюлярна карцинома – ГЦК) і холангіому. За даними ВООЗ, щорічно у світі від ПРП помирають понад 300 тис. людей.

Поширеність ПРП у різних частинах світу коливається від 1-3 до 100 і більше випадків на 100 тис. населення, корелюючи з рівнем захворюваності на хронічний гепатит В (ГВ). У гіперендемічних зонах гепатиту В регіонах (Південно-східна Азія, Далекий Схід, Океанія, деякі країни Африки) ГЦК є найпоширенішою формою раку. В останні роки захворюваність зростає навіть в неендемічних країнах Європи, Японії і США, хоч поки що її показник не перевищує 5-10 випадків на 100 тис. населення [1]. В Україні захворюваність на ПРП низька і серед усіх злоякісних новоутворень становить 1-2 %. Однак протягом останніх десятиліть спостерігається її ріст.

Гіпотеза про роль ВГ у патогенезі ГЦК була висунута в 60-х роках ХХ століття, тобто ще задовго до відкриття вірусу гепатиту В (HBV). Відповід-

но до неї, гострий гепатит, цироз печінки і ПРП розглядались як послідовні стадії єдиного патологічного процесу. Підтвердження отримано в 1970 р., коли з'явилась можливість визначати специфічні антигени HBV і, перш за все, HBsAg. Частота виявлення HBsAg у хворих на ПРП у 300-400 разів вища, ніж при злоякісних пухлинах інших локалізацій. У багатьох хворих крім HBsAg виявляють й інші маркери HBV (анти-HBc та анти-HBe антитіла), які додатково свідчать про персистенцію HBV. За даними різних авторів, 60-80 % усіх випадків виникнення ГЦК пов'язані з інфекційним процесом, спричиненим вірусом гепатиту В [2, 3]. Особливо тісний зв'язок між HBV і ПРП виявлено в етнічних китайців і негрів: ГЦК формується у більш як 80 % інфікованих. Обговорюється механізм онкогенної дії цього вірусу, основну роль в якому відіграє багаторічна персистенція HBV в гепатоцитах, що й призводить до їх малігнізації. Вважається, що вірусна ДНК, не володіючи прямим онкогенним впливом, в умовах тривалої персистенції в гепатоцитах активує клітинні онкоге-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ни. Отримано достатньо переконливі дані про виникнення ГЦК переважно у хронічних носіїв HBV, інфікованих в дитячому віці, у яких розвинувся хронічний ГВ [4]. У тканині печінки хворих на ГЦК нерідко виявляють HBsAg навіть тоді, коли його немає в сироватці крові, що свідчить про інтеграцію геному HBV у геном гепатоцитів і активацію клітинних онкогенів.

Канцерогенез при ПРП – багатостадійний процес, в якому в результаті взаємодії вірусу і організму господаря (у першу чергу – печінки та імунної системи) перебудовується ДНК гепатоцитів. Ризик розвитку новоутвору значно зростає зі збільшенням тривалості ХГ. Це залежить як від тривалості впливу ДНК HBV на геном організму, так і від вираження запально-некротичних змін у печінці (табл. 1) [5].

Аналіз пухлин і клітинних ліній показав, що інтеграція ДНК HBV у хромосоми може відбуватися у різних ділянках геному, спричинюючи в клітинах такі перебудови, як делеція, транслокація та ампліфікація. Зазначені аномалії є загальними для злоякісних пухлин. Укорінення вірусного геному в район хромосомної ДНК, що прилягає до ділянки, яка кодує клітинні онкогени, може порушити експресію останніх і стати причиною неконтрольованого росту клітин.

При проведенні аналізу ДНК у гепатоцитах хворих були виявлені вірусні нуклеотидні послідовності, інтегровані в хромосоми злоякісних клітин. Такі вставки вірусної ДНК спостерігались переважно у матеріалі пухлин, отриманих від інфікованих хворих, однак зрідка виявлялись і в пацієнтів, які не мали HBV-інфекції [6]. Майже у половини хворих знаходили мутацію гена p53, що характерно для багатьох солідних пухлин.

Гени структурних протеїнів вірусу (ядро, оболонка) не спроможні трансформувати гепатоцити. Найчастіше інтегрується ДНК HBV x-антигена (HBx). Зараз HBx вважається основним активатором транскрипції та інгібітором протеази, що здатний прямо трансформувати клітини печінки.

Проте механізм канцерогенезу залишається не повністю з'ясованим. Так, делеції ДНК господаря часто не відповідають ділянкам вбудовування вірусної ДНК. У 15 % випадків ПРП ділянки її взагалі не вдалося виявити.

В останні роки все більшу увагу вчених привертає вірус гепатиту С (HCV) як один з етіологічних чинників ПРП. За даними ВООЗ, щорічно реєструється від 100 до 200 млн хворих на ГС. На сьогодні нараховується коло 350 млн хворих, інфікованих HCV, що складає від 0,5 до 2 % населення Земної кулі.

У деяких регіонах частота HCV особливо висока: понад 6 % у Заїрі і Саудівській Аравії, понад 16 % у деяких районах Японії. За прогнозами ВООЗ, в найближчі 10-20 років, у зв'язку з розповсюдженням ХГС, на 60 % може збільшитись кількість хворих на цироз печінки і на 68 % – хворих на ПРП. Небезпека ГС полягає саме в тому, що він у 85 % випадків стає хронічним і призводить до розвитку цирозу і раку печінки, а підступність – у його прихованому клінічному перебігу, який роками нічим не проявляється, за що збудник й отримав назву «лагідного вбивці». Ризик розвитку ГЦК становить 1-5 % у період після 20 років з моменту інфікування, а за наявності цирозу печінки частота розвитку ПРП щороку підвищується на 1-4 %. Основним шляхом інфікування HCV є парентеральний. На ГС хворіють лише люди.

HCV належить до родини флавівірусів. Геном вірусу представлений однією нуклеотидною РНК з 10000 нуклеотидів. Популяція вірусу неоднорідна. Ідентифіковано 6 генотипів, понад 90 субтипів і безліч варіантів вірусу, означених як квазівиди. Через його велику мінливість вакцину проти ГС створити поки що не вдалось. Антитіла до HCV були виявлені у 6-75 % хворих на ПРП [7-9]. Патогенез захворювання потребує всебічного дослідження.

У дослідженнях, проведених спільно інфекційною й онкологічною клініками ТДМА, маркери вірусів гепатитів виявлялися у 78 % хворих з ПРП

Таблиця 1

Зв'язок між частотою ПРП і ступенем ураження печінки  
(на прикладі популяції о. Тайвань)

| Ураження печінки                | Частота ПРП на 100 тис. мешканців |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| Без ураження                    | 10-30                             |
| Інтегративна форма HBV-інфекції | 50-100                            |
| Хронічний гепатит               | 200-800                           |
| Цироз печінки                   | 1000-5000                         |

(в 67 % – ГС, у решти – ГВ). У пацієнтів з метастатичним раком печінки частота їх знаходження склала лише 4 % й істотно не відрізнялася від середнього показника у донорів крові ( $P < 0,05$ ).

У ракових клітинах відбувається реплікація HCV, однак роль вірусу в трансформації гепатоцитів залишається неясною. Він неспроможний інтегруватися в клітинну ДНК, оскільки не володіє ревертазною активністю. У складі геному HCV не виявлено гени з вираженою трансформаційною активністю або інші онкогени. HCV, очевидно, не здатний також активувати інші онковіруси [10, 11]. Однак деякі непрямі ознаки дозволяють припускати активну участь вірусу в гепатоканцерогенезі. Гепатоцелюлярна карцинома виникає у частини хворих на ХГС без жодних ознак цирозу печінки [12]. Інтерферонотерапія значно зменшує вірогідність виникнення ПРП у чутливих до лікування хворих. Разом з тим зберігається висока захворюваність на ПРП у інтерферонорезистентних пацієнтів [13].

В останні роки ряд дослідників виявили, що білок HCV-cog накопичується в клітинних ядрах [14-16]. Експресія цього білка пригнічує апоптоз клітин, індукований різними агентами [17], і, очевидно, спричиняє гепатоканцерогенез шляхом супресії елімінації інфікованих вірусом печінкових клітин [18]. Отримані також дані про залучення в HCV-опосередкований канцерогенез низки регуляторних генів, у тому числі p53 і bcl-2. Зокрема виявлено, що коровий білок HCV репресує транскрипцію p53, що призводить до стимуляції росту клітин внаслідок ослаблення супресорної функції [15, 19-21].

ГЦК – багатофакторна хвороба. На частоту її виникнення в інфікованих HBV і HCV впливають деякі причинні фактори, які не мають самостійного значення, але відіграють роль коканцерогенів [22]. До них належать ХГ, цироз печінки, деякі імунгенетичні чинники, статеві належності, хронічний алкоголізм, характер харчування, екологічні полтанти, вживання наркотиків тощо.

60-90 % хворих на ПРП в анамнезі мають вказівку на цироз печінки. ДНК клітин більшості циротичних вузлів містить інтегровані геноми HBV. Розвиток раку відбувається саме з таких вузлів.

Цироз печінки, зумовлений HBV, підвищує ризик виникнення ПРП у 10 разів [23]. Порівняння розвитку ПРП у хворих на цироз, спричинений HBV і HCV, в Італії і Японії показало, що ймовірність виникнення ПРП тим вища, чим триваліший цироз печінки, що корелює з тривалістю персистенції вірусу [24].

В експериментах було показано, що одночасний вплив HBV і афлатоксину спричинив розвиток ПРП у 52,9 % тварин, тоді як у групі інфікованих лише вірусом – у 11,1 %, а в групі, що отримувала лише афлатоксин, – у 15,8 % [25]. Під впливом афлатоксину B<sub>1</sub> у печінці трансгенних з HBV мишей розвивались аденома і ПРП [26]. Епідеміологічні дослідження мешканців Мозамбіку та Південного Китаю засвідчили, що інфікування HBV, HCV, а також наявність AFB<sub>1</sub> у продуктах харчування є синергічними факторами ризику ГЦК. Неочищена від афлатоксину кукурудза була головним джерелом AFB<sub>1</sub> у китайських дітей 30 років тому [5].

У гіперендемічних регіонах певну роль у розвитку ПРП відіграють імунгенетичні фактори. Загальновідома схильність до захворювання на ПРП представників монголоїдної раси (наприклад, серед американців китайського походження частота виявлення пухлин печінки у декілька разів вища, ніж у США в цілому) і наближається до показників, зареєстрованих у Китаї [2]. Родинні випадки ПРП гіпотетично підтверджують генетичну схильність до цієї хвороби. Для пацієнтів з деякими хронічними генетичними хворобами (генетичний поліморфізм цитохрому P450 2E1 або 2D6) властивий вищий ризик розвитку ПРП [27].

Серед причин хронізації ВГ і, як наслідок, розвитку цирозу та раку печінки вирішальне значення мають різнопланові зміни в імунному статусі хворих, які супроводжуються вторинним імунodefіцитом, виснаженням компенсаторних можливостей, зниженням продукції лейкоцитами інтерферонів [28]. Хронічне запалення в тканині печінки, зумовлене імунною відповіддю, зараз визнане одним із вирішальних факторів канцерогенезу при ГВ. Ще у 90-х роках минулого століття було продемонстровано, що сам по собі HBV не має цитотоксичного впливу і не зумовлює розвиток ПРП. Так, у HBV-T<sub>2</sub> мишей, імунна система яких внаслідок генетичного дефекту не відповідає на HBV-інфекцію, не спостерігають руйнування гепатоцитів і розвитку ПРП. Після відновлення HBV-специфічної імунної відповіді у цих тварин формувалася ХГ, а пізніше – ПРП. При цьому дослідники відмітили, що канцерогенез у частини мишей індукувався навіть без інтеграції HBV [29].

Процес загибелі гепатоцитів, інфікованих HBV і HCV, стимулює їх регенерацію, що необхідно для відновлення функції печінки. Запуск процесів регенерації опосередкований синтезом інтерлейкіну-6. Доведено, що інфіковані клітини печінки проліферують довше, ніж неінфіковані. Збільше-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

на кількість мітозів не тільки підсилює ймовірність генетичних помилок, але й передає утворені мутації наступним поколінням гепатоцитів. Протягом років накопичується багато генетично дефектних клітин, мутації поглиблюються, що збільшує ризик розвитку ПРП. Частина таких клітин гине, інші – формують «регенераторні вузли». За рахунок активування механізмів антиапоптозу такі вузли набувають здатності до «безсмертя», автономного росту і клональної експансії [30].

В останні роки підтверджено, що вище наведені процеси характерні не тільки для HBV-, але і для HCV-інфекції. Незважаючи на спільні особливості канцерогенезу, існують певні відмінності. Так, при ПРП, індукованому HBV, у 20-50 % хворих не виявляють супутнього цирозу печінки, у той час як при ХГС канцерогенезу майже завжди передують цироз. Іншою суттєвою відмінністю є важлива роль змішаної кріопатії при ПРП, асоційованої з HCV. При цьому встановлено, що у випадку ПРП виявляють II тип кріоглобулінів. Знаходження у крові цих білків III типу тісно пов'язано з розвитком позапечінкових проявів HCV-інфекції [31]. При обстеженні нами 3 хворих з HCV-асоційованим ПРП в усіх виявлені кріоглобуліни II типу. Серед 4 пацієнтів з HBV-асоційованим ПРП лише в 1 знайшли кріоглобуліни III типу. Наведені факти, безумовно, є підставою для подальших досліджень.

Підсумовуючи, можна дійти висновку, що основними етіологічними чинниками ПРП все ж таки залишаються HBV і HCV. Тому успішна боротьба з цими інфекціями обов'язково повинна привести до суттєвого зменшення захворюваності на ПРП. Несприятливий прогноз ПРП (особливо в стадії клінічних проявів) зумовлює актуальність його профілактики.

З моменту розробки і застосування вакцин проти HBV (спочатку плазматичної – 1982 р., а потім генно-інженерної – 1986 р.) пройшло небагато часу. Однак уже на сьогодні досягнуті значні успіхи у багатьох країнах Європи і США та деяких країнах Азії й Африки, в яких були реалізовані широкі програми вакцинопрофілактики. Перші позитивні результати були отримані в Гамбії (Африка), де починаючи з 1986 р. протягом 4 років була відібрана і провакцинована велика група дітей (понад 124 тис. осіб), половина з яких поряд із звичайним щепленням (кір, дифтерія, БЦЖ, поліомієліт) була щеплена і проти ГВ. За даними національного центру реєстрації раку, в цій групі не зареєстровано жодного випадку ХГВ і ПРП, у той час як у групі порівняння захворюваність залишалась зазвичай високою [32]. На Тайвані

після початку масової вакцинації в 1984 р. різко зменшилась частота не лише носіїв вірусу ГВ, але й удвічі знизилася кількість хворих на ПРП [29]. Крім того, дослідження показали, що через 6-12 років після початку вакцинації в групі дітей віком від 6 до 14 років значно зменшилось й співвідношення між кількістю хлопчиків і дівчаток, які захворіли на ПРП. Так, якщо у 1981-1984 рр. (до початку вакцинації) число хлопчиків, хворих на ПРП, у 4,5 рази перевищувало число хворих дівчаток, то у 1990-1996 рр. – лише в 1,9 разу [30].

Зменшення захворюваності на хронічні форми ГВ і ПРП після початку вакцинопрофілактики відзначено також у Китаї і Таїланді, і є всі підстави вважати, що вже в найближче десятиріччя з'являться нові втішні дані про можливість профілактики ПРП шляхом щеплення проти ГВ у країнах, де здійснюється широкомасштабна вакцинація.

Важливим напрямком профілактики ПРП є своєчасне лікування хворих на ГВ і ГС. Основним препаратом, ефективність якого доведена, є інтерферон-альфа (ІФН- $\alpha$ ), особливо рекомбінантні інтерферони (інтрон, лаферон). Успішно застосовують також індуктори ендogenous інтерферонуутворення (неовір, циклоферон, аміксин). Результати останніх досліджень показали, що навіть за відсутності позитивної відповіді на терапію (нормалізація рівня трансаміназ і елімінація HCV-RНК) у хворих, які отримували ІФН- $\alpha$ , ПРП розвивався рідше.

Протягом останніх 5 років у клініці інфекційних хвороб ми спостерігали за 150 пацієнтами з ХГВ і ХГС. Усі вони були ліковані препаратами інтерферонів чи їх індукторами. У групу спостереження увійшли лише ті хворі, в яких після терапії не вдалося добитися елімінації вірусів з організму, а лише перевести інфекцію в нереплікативну форму. За вказаний час спостереження у жодного з них не виявлено ПРП.

Узагальнюючи викладені в огляді відомості, можна констатувати, що гепатоканцерогенез з участю HBV і HCV ініціюється поєднанням впливом низки факторів, більшість з яких належить до екзогенних канцерогенів (як і генетична схильність) й таких, що викликають пошкодження паренхіми печінки. Основним етіологічним чинником у розвитку ПРП все ж таки залишається багаторічна персистенція вірусів гепатитів В і С у гепатоцитах, яка з плином часу призводить до їх злоякісної трансформації. Реалізація широких програм вакцинопрофілактики та проведення активної протівірусної терапії хворих на ВГ можуть суттєво зменшити ризик виникнення ПРП.

## Література

1. Kew M.C. Hepatitis C: a multifaceted disease. *Revue of extrahepatic manifestations // Int. Symp. on hepatitis and liver disease.* – Tokyo, 1994. – P. 681-684.
2. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. – СПб: Теза, 1996. – 332 с.
3. Дурнов Л.А. Опухоли печени детей. – М: Медицина, 1980. – 312 с.
4. London W.T., Ekans A.A., Nc Glynn K.A. et al. Viral. Host environmental risk factors for hepatocellular carcinoma: a prospective study in haimen city, China // *Intervirol.* – 1995. – V. 38. – P. 155-161.
5. Yen F.S., Shen K.N. Epidemiology and early diagnosis of primary liver cancer in China // *Adv. Cancer Res.* – 1986. – V. 47. – P. 297-329.
6. Нетесова И.Г. Вирусный гепатит В и рак // *Новости «Вектор-Бест»: Информ. бюлл.* – 1997. – № 2(4). – 294 с.
7. Bruix J., Barrera I.M., Calvet X. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis // *Lancet.* – 1989. – V. 333. – P. 1004-1006.
8. Colombo M., Kuo G., Choo Q.L. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma // *Ibid.* – 1989. – V. 333. – P. 1006-1008.
9. Dazza M.C., Meneses L.V., Girard P.M. et al. Hepatitis C antibody and hepatocellular carcinoma // *Ibid.* – 1990. – V. 336. – P. 1216.
10. Ballardini G., Groff P., Giostra F. et al. Hepatocellular codistribution of c100, c33, c22, and NS5 hepatitis C virus antigens detected by using immunopurified polyclonal spontaneous human antibodies // *Hepatology.* – 1995. – V. 21. – P. 730-734.
11. Lau G.K.K., Davis G.L., Wu S.P.S. et al. Hepatic expression of hepatitis C virus RNA in chronic hepatitis C // *Ibid.* – 1996. – V. 23. – P. 1318-1323.
12. De Mitri M.S., Poussin K., Baccarini P. et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis // *Lancet.* – 1995. – V. 345. – P. 413-415.
13. Shindo M., Ken A., Okuno T. Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C responding differently to interferon therapy // *Cancer.* – 1999. – V. 85. – P. 1943-1950.
14. Lo S.Y., Selby M.G., On J.H. Interaction between hepatitis C virus core protein and E1 envelope protein // *J. Virol.* – 1990. – V. 70. – P. 5177-5182.
15. Ravaggi A., Natoli G., Primi D. et al. Intracellular localization of full-length and truncated hepatitis C virus core protein expressed in mammalian cells // *J. Hepatol.* – 1994. – V. 20. – P. 833-836.
16. Shih C.M., Lo S.J., Miyamura T. et al. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HUH-7 cells // *Ibid.* – 1993. – V. 17. – P. 5823-5832.
17. Ray R.B., Meyer K., Ray R. Suppression of apoptotic cell death by hepatitis C virus core protein // *Virology.* – 1996. – V. 226. – P. 178-182.
18. Дьяченко А.А., Дьяченко А.Г. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирус гепатита С // *Онкология.* – 2001. – № 2. – С. 207-210.
19. Koike K. Hepatitis B virus HBx gene and hepatocarcinogenesis // *Intervirol.* – 1995. – V. 38. – P. 134-142.
20. Kekule A.S., Lauer U., Weiss L. et al. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumor promoter signaling pathway // *Nature.* – 1993. – V. 361. – P. 742-745.
21. Su Q., Schroder C.H., Hofman W.J. et al. Expression of hepatitis B virus X-protein in HBV-infected human livers and hepatocellular carcinomas // *Hepatology.* – 1998. – V. 27, N 4. – P. 1109-1120.
22. Paterlini P., Poussin K., Kew M. et al. Selective accumulation of the X-transcript of hepatitis B virus in patients negative for hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma // *Ibid.* – 1995. – V. 21. – P. 313-321.
23. Johnson P.J., Williams R. Cirrhosis and aetiology of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 1987. – V. 4. – P. 140-147.
24. Chiba T., Matsuzaki Y., Abei M. et al. Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis // *J. Gastroenterol.* – 1996. – N 31. – P. 552-558.
25. Павловська М., Гальота В. Гепатоканцерогенез у перенесі HBV-інфекції // *Інфекційні хвороби.* – 2001. – № 1. – С. 46-51.
26. Ghebranos N., Sell S. Hepatitis B injury, male gender, aflatoxin, and p53 expression each contribute to hepatocarcinogenesis in transgenic mice // *Hepatology.* – 1998. – V. 27, N 2. – P. 383-391.
27. Lok A., Lai C.C. Factors determining the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B surface antigen carriers: A comparison between families with clusters and solitary cases // *Cancer.* – 1988. – V. 61. – P. 1287-1291.
28. Вовк А.Д., Татьянко Н.В., Федорченко С.В., Ляшок О.В. Клініко-імунологічні аспекти вірусного гепатиту В // *Інфекційні хвороби.* – 1995. – № 1. – С. 17-20.
29. Chang M.H., Chen D.S. *Bailliers Best Pract // Res. Clin. Gastroenterol.* – 1999. – V. 13, N 4. – P. 511-517.
30. Chang M.H. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the United States // *JAMA.* – 2000. – V. 284, N 23. – P. 3040-3042.
31. Kallemuchikkal U., Gorevic P.D. Evaluation of cryoglobulins // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1999. – N 2. – P. 119-125.
32. Viviani V. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection // *Epidemiol. Prev.* – 1997. – V. 21. – P. 129-136.

**Ж.О. Ребенок**

# ХАРЧОВАТОКСИКОІНФЕКЦІЯ: ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ

Республіканський науково-практичний центр гігієни, м. Мінськ (Білорусія)

Термін «харчова токсикоінфекція» уперше з'явився в німецьких повідомленнях після того, як А. Gartner у 1888 р., розслідуючи епідемічний спалах серед гостей весілля (для годування яких було недорого куплено захворілу корову), із залишків м'яса корови, селезінки і вмісту кишечника померлого чоловіка виділив бактерію, яку назвав *B. enteritidis*, згодом перейменовану в *Salmonella enteritidis* Gertneri. Найменування «харчова токсикоінфекція» (ХТІ), за Л.В. Громашевським, виявилось «досить вдалим», оскільки підкреслювався обов'язковий зв'язок з їжею, а саме захворювання трактувалося як інфекційне, що має ознаки отруєння.

У спеціальних досліджах на людях було встановлено, що ХТІ розвивається тільки в тих випадках, коли в організм захворілого/постраждалого збудник попадає після попереднього розмноження у харчовому продукті до критичної біомаси, що забезпечує гострий або найгостріший початок і розвиток хвороби. Тобто, ХТІ є результатом одномоментної, гастроінтестинальної, інтенсивної бактерійної агресії, у процесі якої розвиваються: 1) короткочасна бактеріємія з гарячкою й ознобом і 2) інфекційний гастроентерит з блюванням і проносом.

Блювання, пронос, болі в животі через декілька годин після вживання інфікованої їжі на перший погляд нагадують отруєння і є приводом для віднесення ХТІ до харчових бактерійних отруєнь, що не відповідає дійсності.

Захворювання, безпосередньо пов'язані з їжею, підрозділяються на:

1. Харчові отруєння – отруєння неінфекційного походження внаслідок помилкового вживання отруйних або умовно отруйних продуктів (отруйні гриби, сира квасоля й ін.) або потрапляння в харчовий продукт токсичних добавок (не дозволених, не апробованих або використовуваних у неадекватних кількостях).

Симптоматика і лікування харчових отруєнь різні у зв'язку з різними природою і властивостями проковтнутих отруйних речовин.

2. Харчові інтоксикації – отруєння токсинами бактерійного і грибового походження:

а) харчовий ботулізм,

б) мікотоксикози – афлотоксикоз, аспергілотоксикоз, клавіцетотоксикоз, фузаріотоксикоз та ін. Збудники харчових інтоксикацій здатні розмножуватися в харчових продуктах з накопиченням екзотоксинів специфічної дії, що і викликають захворювання. Збудники є тільки продуцентами токсинів, іншої участі в патогенезі хвороби вони не беруть. Харчові інтоксикації експериментально, у т.ч. в досліджах на людях, моделюються токсинами в чистому вигляді за відсутності збудників.

Симптоматика і лікування харчових інтоксикацій різні, оскільки зумовлені й різною специфікою проковтнутих токсинів.

3. Харчову токсикоінфекцію – гастроінтестинальна форма гострих кишкових бактерійних інфекцій, зумовлена своєрідним харчовим механізмом зараження. Збудники харчової токсикоінфекції проходять інкубацію в харчовому продукті й надходять в організм захворілого/постраждалого в хвороботворній біомасі, чим і визначається гострий і найгостріший розвиток хвороби в найближчі години після вживання контамінованого продукту.

Харчова токсикоінфекція, незважаючи на розмаїтість збудників, що її викликають, є одною хворобою з характерною однотипною симптоматикою й однотипним лікуванням.

Клінічна картина харчової токсикоінфекції спеціально вивчена на 837 випадках захворювань: стафілококової етіології – 201, сальмонельозної – 156, протейної – 52, ешерихіозної – 36, змішаної – 100, не уточненої – 292. Виявилось, що при жодному з її етіологічних варіантів, у т.ч. не уточненої етіології, не розвиваються такі симптоми, яких би не було при всіх інших. Окремі прояви недуги можуть спостерігатися частіше або рідше, що виявляється при груповому клінічному аналізі.

Так, при ХТІ сальмонельозної етіології гарячка 39,0 °C і вище протягом 2-3 діб, болі в животі й пронос тривалістю до 6 діб спостерігалися часті-

ше, ніж при ХТІ іншої етіології, тоді як при стафілокової ХТІ дещо частіше бувають невисока гарячка, запаморочення і колапс протягом 1-ї доби, пронос і болі в животі в межах 2 діб. При ХТІ не уточненої етіології дещо частіше зареєстровані судоми, колапс, сильний озноб, що, безумовно, пов'язано з чисто клінічним підтвердженням кінцевого діагнозу.

Таким чином, ХТІ сальмонельозної та не уточненої етіології є дещо більшими за тяжкістю, а стафілокової – за гостротою початку варіантами хвороби. Наведені особливості не мають диференційно-діагностичної значимості, оскільки не передбачають відсутності характерної ознаки, а ступенем яскравості саме цих ознак. Визначальне діагностичне значення мають не окремі прояви, а загальний інтегративний клінічний синдром ХТІ: гострий гастроентерит/гастроентероколіт з блювотою і діареєю, короточасна гарячка з ознобом і циркуляторні розлади на фоні інтоксикації й зневоднення з лейкоцитозом, рідше нормоцитозом, ще рідше з лейкопенією та паличкоядерним зсувом. Наявність зазначеного симптомокомплексу – надійна підстава для діагнозу «харчова токсикоінфекція» після того, як будуть виключені захворювання, що можуть починатися з блювоти, діареї і болю в животі: «гострий живіт», інфаркт міокарда з абдомінальною симптоматикою і зрідка ботулізм. «Гострий живіт» має характерні ознаки подразнення очеревини, не властиві ХТІ, і постійні болі в животі, тоді як ХТІ властиві переймоподібні болі. Підозра на інфаркт міокарда уточнюється за допомогою ЕКГ, а ботулізм, якщо він починається як гострий гастроентерит, у наступні години неминуче проявляється сухістю в роті, порушенням зору, фонації та атримкою випорожнень.

Найменування «харчова токсикоінфекція» в якості попереднього діагнозу є доказовою підставою для цілеспрямованого обстеження й активного лікування таких хворих і цілком відповідає принципам сучасної доказової медицини.

Лабораторне обстеження в 30-40 % випадків дозволяє етіологічно уточнити діагноз, що стає остаточним клініко-лабораторним: «харчова токсикоінфекція протейної, клебсієльозної, стафілокової і т.п. етіології». В інших 60-70 % випадків остаточний діагноз ХТІ залишиться клінічним – «харчова токсикоінфекція не уточненої етіології». Таким чином, основним способом розпізнавання ХТІ є клінічний: усі випадки первинного і біля 2/3 остаточного діагнозу.

Діагноз «харчова токсикоінфекція» володіє також епідеміологічною значимістю, оскільки вказує на їжу як на фактор інфекційного захворювання й орієнтує на цілеспрямовані профілактичні заходи.

Проте активна діагностика ХТІ розцінюється не тільки як засіб боротьби з ХТІ як інфекційною хворобою, але й як засіб збільшення числа випадків ХТІ в офіційній звітності. Оскільки захворюваність на ХТІ є показником санітарно-епідемічного стану об'єктів харчового призначення, то на цій основі виникає стійке відомчо-негативне ставлення до ХТІ як небажаного предмету статистики і звітності. А звідси й постійне прагнення до різноманітних способів усунення або скорочення нагадувань ХТІ в офіційних зведеннях.

1. Якщо збудниками ХТІ є патогенні грамнегативні бактерії – сальмонели, шигели, ерсинії, то попередній діагноз «харчова токсикоінфекція» рекомендується замінити на остаточний етіологічний: «сальмонельоз, шигельоз, ерсиніоз, гастроінтестинальна або гастроентероколітна форма». Зазначені етіологічні формулювання виглядали б бездоганно, якби не статистична витрата: усі зазначені випадки будуть зареєстровані як «сальмонельоз, шигельоз, ерсиніоз», але не «харчова токсикоінфекція». Тобто, скільки випадків ХТІ будуть зареєстровані як «сальмонельоз» і т.п., настільки статистично буде зменшена загальна кількість «харчової токсикоінфекції».

2. У 1968 р. під час активного впровадження клінічної діагностики ХТІ в інфекційній лікарні м. Мінська переважним діагнозом був «гострий гастроентерит» (ГГЕ), число випадків якого в 3 рази перевищувало число ХТІ. Наукова обґрунтованість і практична доцільність клінічної діагностики ХТІ призвели до росту її популярності, і число випадків ХТІ зросло в 10 разів порівняно з 1968 р. Однак активна діагностика ХТІ сприяла посиленню цілеспрямованих заходів профілактики, у зв'язку з чим кількість захворювань харчового походження стала невпинно зменшуватися і до початку 80-х рр. випадків ХТІ стало в 3 рази, а ГГЕ – у 5-6 разів менше порівняно із серединою 70-х рр.

Та все ж надалі перевага була віддана не результативному, але «демаскувальному» діагнозу ХТІ, а ГГЕ, який ні до чого не зобов'язує, а тому і зручний діагноз. Неважко бачити погіршення фактової якості діагностичних формулювань, а з ним і кількісних показників: співвідношення ХТІ/ГГЕ, що до початку 80-х рр. складало 1:1, за останні 10 років утримується на рівні 1:10.

## ОГЛЯДИ І ЛЕКЦІЇ

На цьому фоні зниження вище зазначеної захворюваності спочатку призупинилось, а потім вона стала збільшуватися. Тобто, підміна клінічно і епідеміологічно обґрунтованої діагностики ХТІ сурогатною діагностикою ГГЕ призводить до негативних практичних результатів, проте скорочує нагадування ХТІ в офіційній звітності.

Із запровадженням у дію в СНД «Міжнародної статистичної класифікації хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям» Х перегляду (МСК-10), Женева, 1995, позиції прихильників переважної діагностики ГГЕ на шкоду ХТІ можуть посилитися. Захворювання, що викликаються контамінованою їжею, у МСК-10 позначені як «Харчові отруєння бактерійні» (статистичний шифр A05.0-8), у т.ч. «Бактерійні харчові отруєння не уточнені» (статистичний шифр A05.9), проте чіткого розмежування понять (дефініцій) між «харчовими отруєннями», «харчовими інтоксикаціями» і «харчовою токсикоінфекцією» у МСК-10 не наведено.

Найменування «Токсикоінфекція аліментарна» (тобто ХТІ), що фігурувало в МСК-9, 1969 (статистичний шифр 005.9), у МСК-10 втрачено і замінено на «Діарея і гастроентерит імовірно інфекційного походження» (статистичний шифр A09).

Діагноз «Харчове отруєння бактерійне», у т.ч. і «бактерійне неуточнене» можливий тільки як остаточний діагноз, тому що для його бактерійної ідентифікації буде потрібно не менше трьох дів попереднього лабораторного обстеження.

Для термінового обстеження і лікування таких хворих необхідний діагноз *попередній*. В якості останнього з МСК-10 можна запозичати тільки найменування «Діарея і гастроентерит імовірно інфекційного походження». Наведене найменування удвічі невдале. Воно неправильне за суттю, тому що в ньому слово «діарея» недоречне, оскільки поняття «гастроентерит» включає діарею за визначенням, і ще менше вдаль за формою, тому що його громіздкість не відповідає попередньому діагнозу, що має бути стислим. Можна не сумніватися в тому, що в процесі його практичного застосування від усього громіздкого словосполучення збережеться тільки «гастроентерит»,

що автоматично перетвориться в «гострий гастроентерит» – ГГЕ. Невдалі новації МСК-10 можуть повернути нас до початкових рубежів – до звичного і «обкатаного» ГГЕ, тобто до регресу.

Відсутність у статистичному переліку формулювання «харчова токсикоінфекція» – серйозний недогляд. Наукове обґрунтування нозологічної самостійності ХТІ означає диференційований підхід до дуже строкатої групи захворювань харчового походження, що забезпечує впровадження найбільш ефективних методів діагностики, лікування і профілактики.

ХТІ відома з ХІХ ст., вона фігурувала у всіх посібниках з інфекційної патології, у більшості з них фігурує й досі. Її клінічна та патогенетична відокремленість і самостійність науково доведені й підтверджені. Практичні переваги активного виявлення ХТІ наведені в спеціальних дослідженнях і матеріалах цієї статті. Доказів необґрунтованого виділення ХТІ в самостійне інфекційне захворювання ніколи наведено не було, і таке завдання ніколи не ставилося.

Після цього робити вигляд, що ХТІ не існує, означає, щонайменше, або фахову неосвіченість, або відомчу упередженість.

Статистична класифікація є керівництвом до вдосконалення статистичного обліку, але не діагностики. МСК-10 з її обмеженим переліком облікових найменувань не може забезпечити оптимальної діагностики всіх захворювань харчового походження. Тому МСК-10 офіційно не забороняє науково обґрунтовану діагностику захворювань, що не входять до її переліку, якщо така діагностика має необхідні переваги.

Компенсувати відсутність ХТІ в МСК-10 можна тільки активними її діагностикою, лікуванням і профілактикою з обов'язковим включенням в офіційні статистичні відомості даних про захворюваність на ХТІ, оскільки останні значною мірою характеризують санітарно-епідеміологічний стан об'єктів харчового призначення і харчових продуктів. У тексті звіту рубрика «Харчова токсикоінфекція» повинна поміщатися зі спеціальною приміткою і доказовим роз'ясненням.

© Андрейчин М.А., Коваль В.Б., Ішук І.С., 2003  
УДК 616.36-002.2-085.825

**М.А. Андрейчин, В.Б. Коваль, І.С. Ішук**

## **ВИКОРИСТАННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ФІЗКУЛЬТУРИ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ\***

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Хвороби печінки та жовчних шляхів – часта патологія системи травлення. В її структурі вагомим місцем займають хронічні гепатити. Попри деякі успіхи в розробці лікування, його результати можуть бути незадовільні.

Останнім часом підвищився інтерес до використання в комплексній терапії хворих засобів лікувальної фізкультури (ЛФК). Цей метод активної функціональної терапії забезпечує швидше повноцінне відновлення здоров'я людини і відвернення ускладнень захворювання. Методичні рекомендації щодо застосування ЛФК при хронічних гепатитах досі не видавались. Випуск призначений для інфекціоністів, терапевтів, передусім гепатологів і гастроентерологів.

Особливостями методу є: природність; загальнодоступність і безкоштовність; посилення дії лікарських засобів; підвищення реактивності організму; відсутність алергічних реакцій, побічної дії, непереносності; легке дозування і вивчення реакції хворого на навантаження; активна участь пацієнта в процесі лікування; мало протипоказань, а ті, що є – тимчасові; можливість тривалого або постійного використання для лікування і профілактики рецидивів.

Фізичні вправи мають тонізуючий вплив на організм людини, сприяють регенерації тканин, нормалізації, відновленню та компенсації порушених функцій організму. Однак ЛФК рідко застосовують у комплексі лікувальних заходів при захворюваннях травної системи, у т.ч. і гепатобілярної.

Печінка та жовчні шляхи – функціональна система, яка тісно пов'язана з обміном речовин в організмі, кровообігом, диханням і травленням. Внаслідок послаблення координуючої ролі ЦНС і залежних від цього нейрогуморальних змін в організмі порушується діяльність цієї системи. Розлади центральної регуляції вегетативних функцій призводять до розвитку патологічного процесу в органах травлення, що, в свою чергу, негативно впливає на стан ЦНС, посилюючи наявні зміни й утворюючи замкнене коло. Тому захворювання печінки та жовчних

шляхів часто супроводжуються розладами обміну речовин, кровообігу, дихання, травлення.

При захворюваннях печінки і жовчних шляхів знижується загальний тонус організму, що призводить до погіршення процесів життєдіяльності, зниження рівня нейрогуморальної регуляції фізіологічних функцій. Рухова пасивність хворого зумовлює різке зменшення потоку імпульсів від периферичної ланки рухових аналізаторів до головного мозку. В кінцевому підсумку ще більше знижується тонус вищого відділу ЦНС і порушується злагоджена діяльність органів на всіх рівнях. Нерідко спостерігаються функціональні порушення, які розглядаються як дискінетичний синдром, що може супроводжуватись одночасно вегетативними розладами і симптомами постінфекційної астенії. Внаслідок зниженого тонусу організму також погіршується його опірність, зменшується регенераторна здатність тканин.

ЛФК нормалізує регулюючі функції ЦНС, отже і стимулюються захисні сили організму. Цей вплив здійснюється через моторно-вісцеральні рефлексії.

Фізичні вправи покращують трофічні процеси, кровообіг печінки, а відповідно покращується обмін і живлення тканин. У м'язах підвищується вміст фосфокреатину, глікогену, гексозофосфату та інших речовин, що задіяні в анаеробних реакціях, збільшується кількість міоглобіну, глутатіону, аскорбінової кислоти, які необхідні для окислювальних процесів і підсилення тканинного дихання. Аналогічні біохімічні зміни проходять в нервовій, кістковій та інших тканинах, у т.ч. і в печінці. Фізичні вправи сприяють відкладанню глікогену в печінці. Одночасно підвищується кровообіг в черевній порожнині, створюються кращі умови для її живлення.

При стимуляції екстракардіальних факторів кровообігу (екскурсія грудної клітки, діафрагми, ритмічне скорочення і розслаблення скелетних м'язів, рухи в суглобах) покращується гемодинаміка. Це забезпечує активацію окисно-відновних процесів, сприяє ліквідації запального процесу в печінці, підвищує її

\* Узгоджено з Начальником головного управління організації медичної допомоги дорослому населенню МОЗ України М.П. Ждановою, 30 січня 2003 р.

## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

функціональну здатність, сприяє розсмоктуванню залишкових запальних явищ, потенціює дію лікувальних засобів. За рахунок посилення кровопостачання значно зростає ступінь васкуляризації печінкових часточок, збільшується кількість жовчних капілярів у них. При пониженому глікогеноутворенні в печінці фізичні вправи частково компенсують його за рахунок підвищення глікогенсинтетичної функції м'язів.

Застосування ЛФК сприяє покращенню загального стану хворих, нормалізації сну. Встановлено, що комплекс фізичних вправ, що проводиться перед дуоденальним зондуванням, збільшує в 1,5-2 рази кількість міхурової та печінкової жовчі, скорочує тривалість самої процедури. Фізико-хімічні властивості отриманої жовчі свідчать про послаблення концентраційної функції жовчного міхура і застій в ньому жовчі.

Поряд з лікувальним харчуванням і медикаментозною терапією хворим доцільно призначати й ЛФК. Проте слід враховувати, що фізичне навантаження безпосередньо перед вживанням їжі має гальмівну дію на секреторну функцію шлунка та кишечника, а після вживання їжі – пришвидшує евакуацію з шлунка і посилює перистальтику кишок. Тому заняття ЛФК доцільно проводити за 1-1,5 год до або через 1-1,5 год після вживання їжі.

Хворим в умовах стаціонару звичайно призначають ліжковий, напівліжковий та вільний режими.

При ліжковому та напівліжковому режимах призначають лікувальну гімнастику (ЛГ). При вільному режимі показані ранкова гігієнічна гімнастика (РГГ), ЛГ та індивідуальні завдання для самостійних занять.

Введення ЛФК у комплексне лікування потрібно вирішувати для кожного хворого індивідуально, з врахуванням клінічних проявів хронічного гепатиту.

**Протипоказаннями** для призначення ЛФК є: висока температура тіла; наростання жовтяниці; виражені явища диспепсії та інтоксикації; часті носові кровотечі.

**Завдання ЛФК:** відновлення рівноваги вегетативної іннервації; покращення та нормалізація емоційного стану хворих, оздоровлення їх нервово-психічної сфери; відновлення і покращення кровообігу в черевній порожнині, збільшення притоку артеріальної крові до печінки; відновлення порушеної метаболічної діяльності печінки, покращення синтезу глікогену в печінці та м'язах; нормалізація моторної функції жовчних шляхів, жовчного міхура, кишок і зменшення печінкового холестазу; нормалізація діяльності серцево-судинної, дихальної систем; загальнозміцнювальна дія.

**Засоби і форми ЛФК.** Хворим на ліжковому режимі призначають лікувальну гімнастику з малим навантаженням.

Заняття проводять індивідуально або груповим методом з початкового положення, лежачи на спині, лівому боці, стоячи навколішки. Гімнастичні вправи підбирають диференційовано для дрібних і середніх м'язових груп кінцівок, дихальні вправи, вправи на розслаблення м'язів. Вправи для тулуба виконують обережно, при цьому не повинно бути напруження м'язів черевного пресу. Не потрібно використовувати вправи з глибоким діафрагмальним диханням і розгинанням тулуба. Вправи виконують ритмічно в спокійному темпі, без напруження. Тривалість занять 12-15 хв.

При переведенні хворого на напівліжковий режим крім ЛГ призначають РГГ. Фізичні навантаження збільшують поступово. Потрібно розвивати діафрагмальний і грудний тип дихання. Крім гімнастичних вправ для кінцівок хворий може виконувати неповні повороти тулуба, спеціальні вправи, що спрямовані на покращення кровообігу, трофіки печінки та активізацію жовчовиділення. Виконують вправи з початкового положення, лежачи на спині, лівому боці, сидячи, стоячи. Темп виконання вправ середній. Рухи для рук потрібно виконувати з повною амплітудою та м'язовим зусиллям, для ніг – з обмеженою амплітудою. Кількість повторень кожної вправи 4-5 разів. Тривалість занять 15-20 хв.

Пацієнтам на вільному режимі призначають РГГ, ЛГ, індивідуальні завдання для самостійних занять та у вигляді спеціальних вправ для м'язів передньої черевної стінки, дозовану ходьбу. ЛГ проводять груповим методом з різних початкових положень: стоячи, сидячи на кріслі, лежачи на спині, на лівому боці, на животі. Використовують вправи для всіх м'язових груп кінцівок і тулуба, включаючи спеціальні вправи, що спрямовані на укріплення м'язів передньої черевної стінки, підсилення жовчовиділення.

Після виконання вправ, де задіяні великі м'язові групи, необхідно надавати паузи для відпочинку, статичні дихальні вправи, вправи на розслаблення. Виконують вправи з повною амплітудою рухів і деяким м'язовим напруженням в середньому темпі 6-8 разів. Тривалість заняття 20-25 хв.

Після занять рекомендується відпочити, лежачи в ліжку з напівзігнутими ногами.

### **Дозування фізичного навантаження.**

Інструктором і лікарем здійснюється медичний контроль під час процедури ЛГ: підрахунок пульсу, частоти дихання, вимірювання АТ, спостереження за зовнішніми ознаками втоми (увага, пітливість, колір шкіри, координація рухів, звертають увагу на скарги пацієнта).

## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

| Показник           | Пульс | АТ | Дихання | Ознаки втоми | Скарги |
|--------------------|-------|----|---------|--------------|--------|
| До навантаження    |       |    |         |              |        |
| Після навантаження |       |    |         |              |        |
| Через 3 хв         |       |    |         |              |        |
| Через 5 хв         |       |    |         |              |        |

Навантаження адекватне, якщо:

1. Самопочуття задовільне, немає чітких ознак втоми.

2. Пульс змінюється відповідно до рухового режиму: на ліжковому +8, напівліжковому +16, вільному +24, тренувальному: 180 – вік пацієнта.

3. Артеріальний тиск: систолічний зростає – +40 мм рт. ст., діастолічний  $\pm 10$  мм рт. ст.

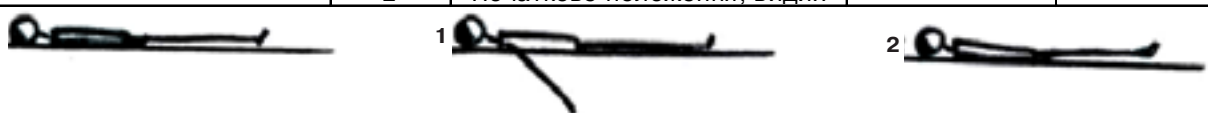
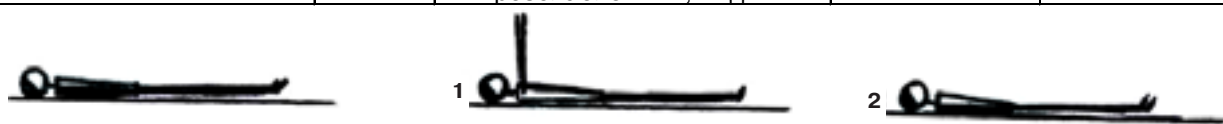
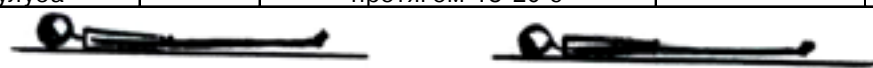
4. Дихання зростає на 6-8 дихальних рухів, синхронно з пульсом.

5. Перераховані зміни відновлюються протягом 3-5 хв.

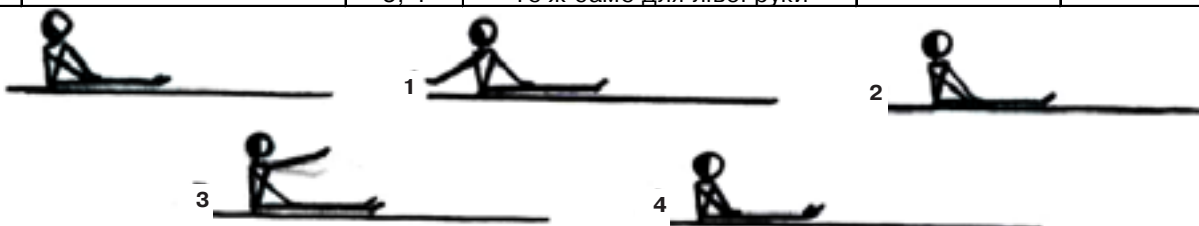
### РЕКОМЕНДОВАНИЙ КОМПЛЕКС ВПРАВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ ЛІЖКОВИЙ РЕЖИМ

| №                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Початкове положення                                                          | Рахунок | Описання вправи                                                                 | Дозування              | Примітка       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|
| Вступна частина                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                              |         |                                                                                 |                        |                |
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Лежачи на спині, руки вздовж тулуба                                          |         | Спокійне дихання                                                                | 3-4 рази               |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                              |         |                                                                                 |                        |                |
| 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Лежачи на спині, руки вздовж тулуба, пальці рук розжати                      |         | Згинання рук у ліктьових суглобах з одночасним згинанням пальців                | 4-5 разів              | Темп повільний |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                              |         | Початкове положення                                                             |                        |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                              |         |                                                                                 |                        |                |
| Основна частина                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                              |         |                                                                                 |                        |                |
| 3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Лежачи на спині, руки зігнуті до плечей                                      |         | Розвести лікті в сторони, вдих                                                  | 4-5 разів              | Темп повільний |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                              |         | Притиснути лікті до грудної клітки з нахилом голови вперед, видих               |                        |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                              |         |                                                                                 |                        |                |
| 4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Лежачи на спині, руки на поясі, ноги зігнуті в колінних і кульшових суглобах | 1       | Розігнути праву ногу в колінному і кульшовому суглобі, ковзаючи стопою по ліжку | 4-5 разів кожною ногою | Темп повільний |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                              | 2       | Початкове положення                                                             |                        |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                              | 3       | Те ж саме для лівої ноги                                                        |                        |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                              | 4       | Початкове положення                                                             |                        |                |
|     |                                                                              |         |                                                                                 |                        |                |

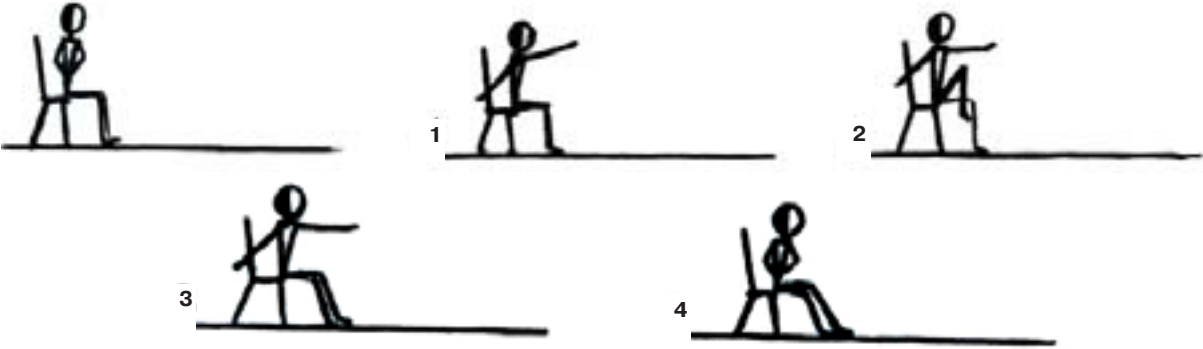
## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

|                                                                                      |                                              |   |                                                            |           |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---|------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------|
| 5.                                                                                   | Лежачи на спині, руки на грудях              |   | Грудний тип дихання                                        | 4-5 разів | Темп повільний                |
|    |                                              |   |                                                            |           |                               |
| 6.                                                                                   | Лежачи на спині, руки вздовж тулуба          | 1 | Розвести руки в сторони, вдих                              | 4-5 разів | Темп повільний                |
|                                                                                      |                                              | 2 | Початкове положення, видих                                 |           |                               |
|    |                                              |   |                                                            |           |                               |
| 7.                                                                                   | Лежачи на спині, руки на поясі               | 1 | Розвести прямі ноги в сторони, ковзаючи стопами по ліжку   | 4-5 разів | Темп середній, дихання вільне |
|                                                                                      |                                              | 2 | Початкове положення                                        |           |                               |
|    |                                              |   |                                                            |           |                               |
| 8.                                                                                   | Лежачи на лівому боці, ліва рука під головою | 1 | Зігнути праву ногу в колінному і кульшовому суглобах, вдих | 5-6 разів | Темп середній                 |
|                                                                                      |                                              | 2 | Початкове положення, видих                                 |           |                               |
|    |                                              |   |                                                            |           |                               |
| Завершення                                                                           |                                              |   |                                                            |           |                               |
| 9.                                                                                   | Лежачи на спині, руки вздовж тулуба          | 1 | Підняти прямі руки вгору, вдих                             | 4-5 разів | Темп повільний                |
|                                                                                      |                                              | 2 | Опустити руки з м'язовим розслабленням, видих              |           |                               |
|  |                                              |   |                                                            |           |                               |
| 10.                                                                                  | Лежачи на спині, руки вздовж тулуба          |   | Повне м'язове розслаблення протягом 15-20 с                |           |                               |
|  |                                              |   |                                                            |           |                               |

### НАПІВЛІЖКОВИЙ РЕЖИМ

|                                                                                      |                         |      |                                                   |          |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------|---------------------------------------------------|----------|---------------|
| Вступна частина                                                                      |                         |      |                                                   |          |               |
| 1.                                                                                   | Сидячи, руки на поясі   |      | Спокійне дихання протягом 30 с                    |          |               |
|   |                         |      |                                                   |          |               |
| 2.                                                                                   | Сидячи, руки на колінах | 1    | Відвести праву руку в сторону долонею вгору, вдих | 3-4 рази | Темп середній |
|                                                                                      |                         | 2    | Початкове положення, видих                        |          |               |
|                                                                                      |                         | 3, 4 | Те ж саме для лівої руки                          |          |               |
|  |                         |      |                                                   |          |               |

## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

|                                                                                      |                                       |         |                                                                                         |                        |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|
| 3.                                                                                   | Сидячи на краю стільця, руки на поясі | 1,2     | Почергові відведення прямої ноги в сторону                                              | 4-5 разів кожною ногою | Дихання вільне |
|    |                                       |         |                                                                                         |                        |                |
| Основна частина                                                                      |                                       |         |                                                                                         |                        |                |
| 4.                                                                                   | Сидячи на краю стільця, руки на поясі | 1       | Розвести руки в сторони, вдих                                                           | 4-5 разів кожною ногою | Темп повільний |
|                                                                                      |                                       | 2       | Зігнути праву ногу, підтягнути коліно до живота, видих                                  |                        |                |
|                                                                                      |                                       | 3       | Опустити праву ногу у початкове положення, вдих                                         |                        |                |
|                                                                                      |                                       | 4       | Опустити руки у початкове положення, видих                                              |                        |                |
|                                                                                      |                                       | 5,6,7,8 | Те ж саме з лівою ногою                                                                 |                        |                |
|   |                                       |         |                                                                                         |                        |                |
| 5.                                                                                   | Сидячи, руки на животі                |         | Глибоке діафрагмальне дихання                                                           | 4-5 разів              | Темп середній  |
|   |                                       |         |                                                                                         |                        |                |
| 6.                                                                                   | Лежачи на спині, руки вздовж тулуба   | 1       | Зігнути обидві ноги в кульшових і колінних суглобах, ковзаючи підошвами по ліжку, видих | 3-4 рази               | Темп середній  |
|                                                                                      |                                       | 2       | Повернутися у початкове положення, вдих                                                 |                        |                |
|  |                                       |         |                                                                                         |                        |                |
| 7.                                                                                   | Лежачи на лівому боці                 | 1       | Підняти вверх праву руку і праву ногу, вдих                                             | 4-5 разів              | Темп середній  |
|                                                                                      |                                       | 2       | Повернутися у початкове положення, видих                                                |                        |                |
|  |                                       |         |                                                                                         |                        |                |

## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                               |      |                                                                                    |           |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------|
| 8.                                                                                                                                                                                                                                                            | Стоячи на колінах з упором на випрямлені руки | 1    | Підняти вверх праву руку і ліву ногу, вдих                                         |           |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                               | 2    | Повернутися у початкове положення                                                  |           |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                               | 3, 4 | Те саме для лівої руки і правої ноги                                               |           |                |
|          |                                               |      |                                                                                    |           |                |
| 9.                                                                                                                                                                                                                                                            | Лежачи на лівому боці                         |      | Глибоке грудне і діафрагмальне дихання                                             | 4-5 разів | Темп середній  |
|                                                                                                                                                                              |                                               |      |                                                                                    |           |                |
| 10.                                                                                                                                                                                                                                                           | Те ж саме                                     | 1    | Згинаючи руки, лягти на живіт, видих                                               | 4-5 разів | Темп повільний |
|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                               | 2    | Повернутись у початкове положення, вдих                                            |           |                |
|      |                                               |      |                                                                                    |           |                |
| 11.                                                                                                                                                                                                                                                           | Те ж саме                                     | 1    | Ковзним рухом правим коліном дістати ліву кисть, видих                             | 4-5 разів | Темп повільний |
|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                               | 2    | Повернутись у початкове положення, вдих                                            |           |                |
|    |                                               |      |                                                                                    |           |                |
| 12.                                                                                                                                                                                                                                                           | Лежачи на спині, руки на животі               |      | Діафрагмальне дихання                                                              | 4-5 разів |                |
|                                                                                                                                                                            |                                               |      |                                                                                    |           |                |
| 13.                                                                                                                                                                                                                                                           | Лежачи на спині                               |      | Почергове згинання ніг у кульшових і колінних суглобах, відриваючи стопи від ліжка | 4-5 разів | Дихання вільне |
|    |                                               |      |                                                                                    |           |                |
| 14.                                                                                                                                                                                                                                                           | Лежачи на спині, руки вздовж тулуба           | 1    | Підняти прямі руки вверх, вдих                                                     | 4-5 разів | Темп середній  |
|                                                                                                                                                                                                                                                               |                                               | 2    | Повернутись у початкове положення, видих                                           |           |                |
|    |                                               |      |                                                                                    |           |                |

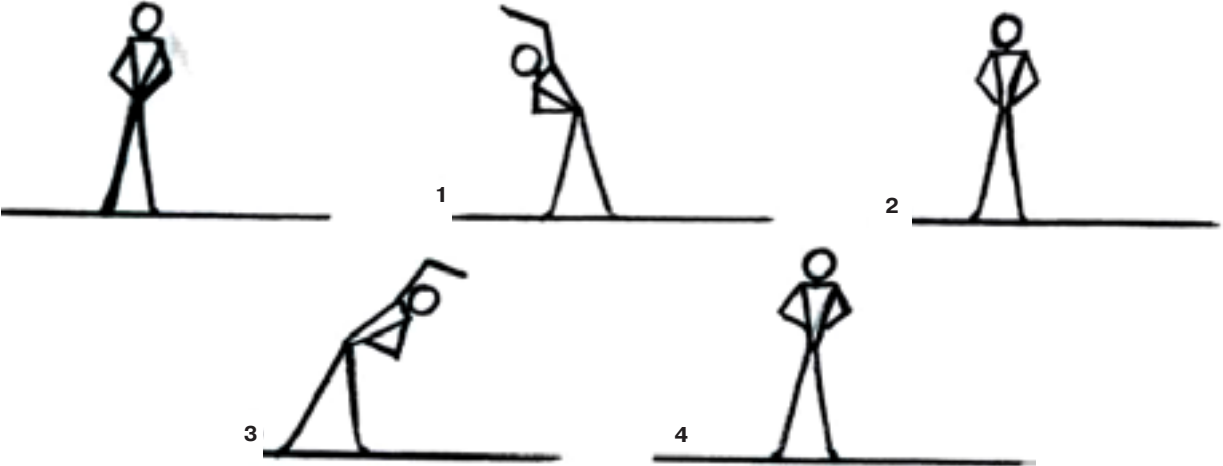
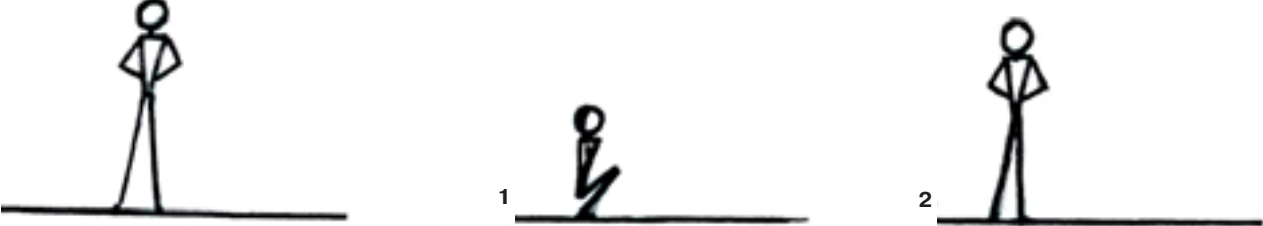
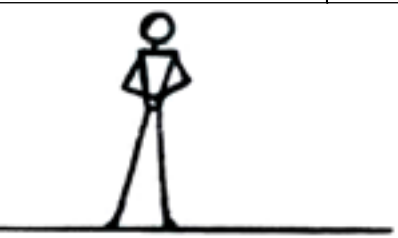
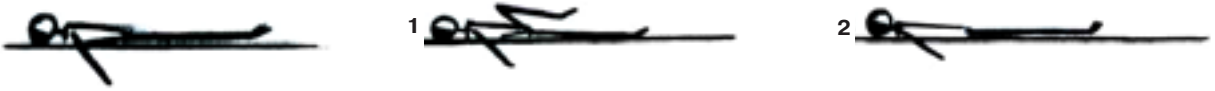
## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

| Завершення                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                               |   |                                                                                  |          |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------|
| 15.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Лежачи на спині               |   | Загальне м'язове розслаблення протягом 30-40 с                                   |          |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               |   |                                                                                  |          |                |
| 16.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Стоячи                        |   | Ходьба, високо піднімаючи коліна, з поступовим сповільненням темпу протягом 1 хв |          |                |
|                                                                                                                                                                                   |                               |   |                                                                                  |          |                |
| 17.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Стоячи, ноги на ширині плечей | 1 | Підняти руки вгору, вдих                                                         | 3-4 рази | Темп повільний |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                               | 2 | Невеликий нахил тулуба вперед                                                    |          |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                               | 3 | М'яко опустити руки вниз, видих                                                  |          |                |
|  1  2  3  |                               |   |                                                                                  |          |                |

### ВІЛЬНИЙ РЕЖИМ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |      |                                                                     |           |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------|---------------------------------------------------------------------|-----------|---------------|
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Стоячи                |      | Ходьба з високим підніманням стегон 1-1,5 хв                        |           |               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |      |                                                                     |           |               |
| 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Стоячи, руки на поясі | 1    | Поворот тулуба вправо з відведенням правої руки долонню вгору, вдих | 4-5 разів | Темп середній |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       | 2    | Повернутися у початкове положення, видих                            |           |               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       | 3, 4 | Те ж саме вліво і лівою рукою                                       |           |               |
|  1  2 <br>3  4  |                       |      |                                                                     |           |               |

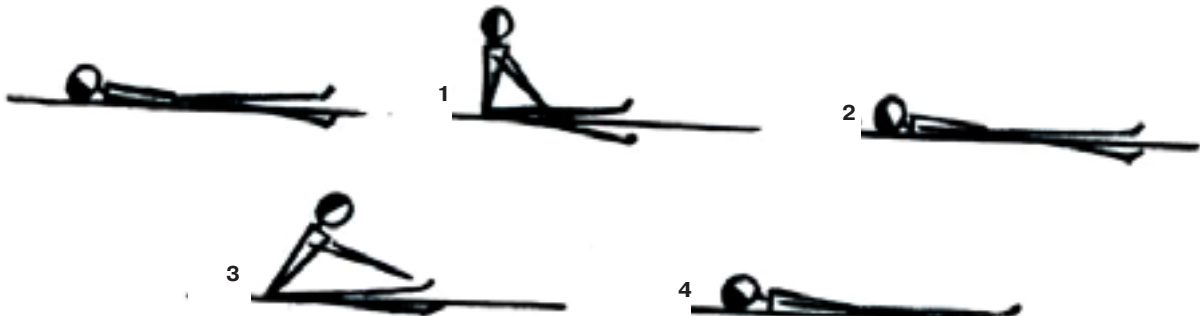
## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

|                                                                                      |                                |      |                                                                                   |                        |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|
| 3.                                                                                   | Те ж саме                      | 1    | Нахил тулуба вправо, ліва рука над головою, видих                                 | 6-8 разів у кожен бік  | Темп середній    |
|                                                                                      |                                | 2    | Повернутися у початкове положення, вдих                                           |                        |                  |
|                                                                                      |                                | 3, 4 | Те ж саме вліво                                                                   |                        |                  |
|    |                                |      |                                                                                   |                        |                  |
| 4.                                                                                   | Те ж саме                      | 1    | Присісти, видих                                                                   | 6-8 разів              | Темп середній    |
|                                                                                      |                                | 2    | Повернутися у початкове положення, вдих                                           |                        |                  |
|  |                                |      |                                                                                   |                        |                  |
| 5.                                                                                   | Стоячи, руки на животі         |      | Діафрагмальне дихання                                                             | 6-8 разів              | Темп повільний   |
|   |                                |      |                                                                                   |                        |                  |
| Основна частина                                                                      |                                |      |                                                                                   |                        |                  |
| 6.                                                                                   | Лежачи на спині                | 1    | Зігнути ногу в кульшовому і колінному суглобі, підтягнути коліно до живота, видих | 7-8 разів              | Темп середній    |
|                                                                                      |                                | 2    | Повернутися у початкове положення, вдих                                           |                        |                  |
|  |                                |      |                                                                                   |                        |                  |
| 7.                                                                                   | Лежачи на спині, руки на поясі |      | Почергове відведення прямої ноги в бік                                            | 5-6 разів кожною ногою | Дихання повільне |
|  |                                |      |                                                                                   |                        |                  |

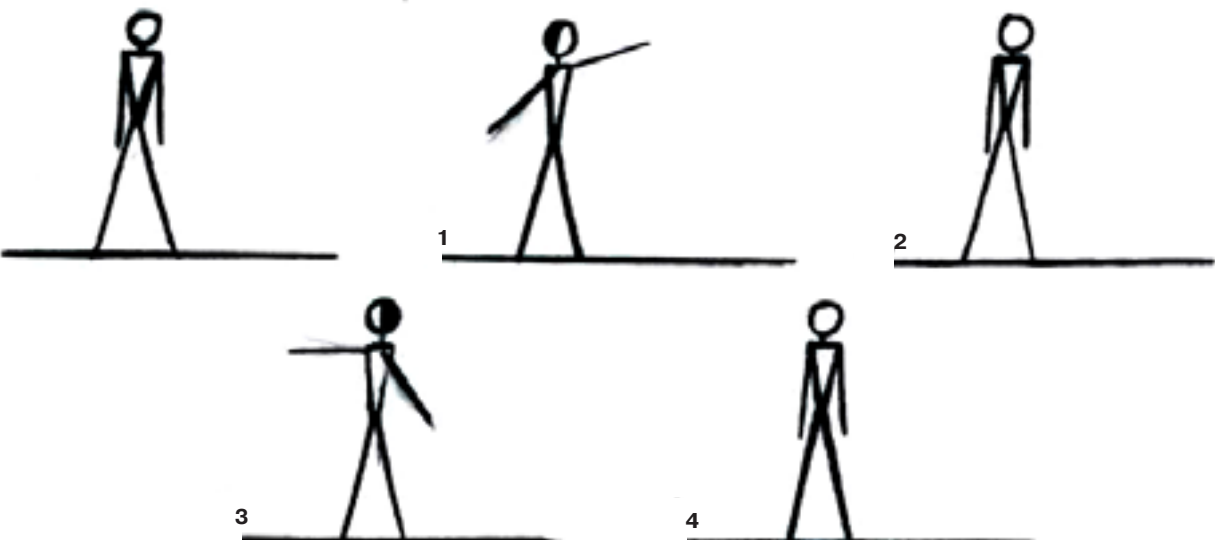
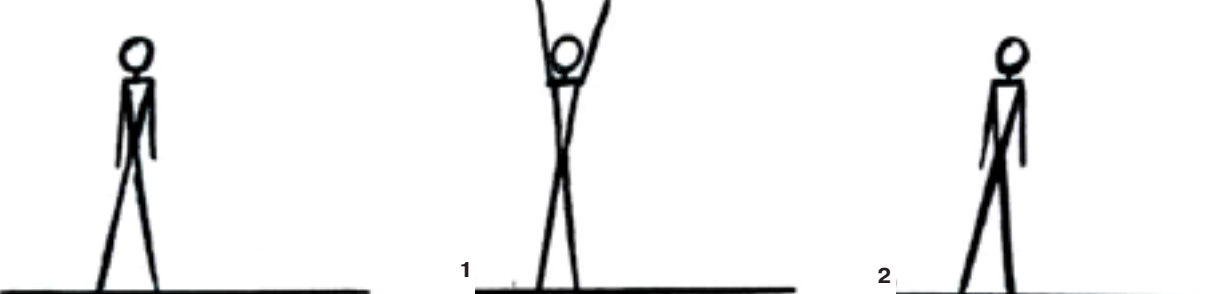
## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |     |                                             |                        |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|
| 8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Лежачи на спині,<br>руки вздовж<br>тулуба                      | 1   | Розвести руки в боки, вдих                  | 7-8 разів              | Темп середній                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                | 2   | Повернутися у початкове<br>положення, видих |                        |                                  |
|                                                                                                                                                                                   |                                                                |     |                                             |                        |                                  |
| 9.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Лежачи на спині,<br>руки на поясі                              | 1,2 | Почергове піднімання<br>прямих ніг вгору    | 7-8 разів кожною ногою | Темп середній                    |
|                                                                                                                                                                                   |                                                                |     |                                             |                        |                                  |
| 10.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Лежачи на спині,<br>одна рука на<br>грудях, друга на<br>животі |     | Грудне і діафрагмальне<br>дихання           | 6-8 разів              | Темп повільний                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                |     |                                             |                        |                                  |
| 11.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Лежачи на спині,<br>руки долонями<br>притиснуті до<br>підлоги  | 1   | Підняти прямі ноги догори                   | 6-8 разів              | Дихання вільне,<br>темп середній |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                | 2   | Розвести ноги в боки                        |                        |                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                | 3   | З'єднати ноги                               |                        |                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                | 4   | Повернутись у початкове<br>положення        |                        |                                  |
|      |                                                                |     |                                             |                        |                                  |
| 12.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Лежачи на спині,<br>руки на поясі                              | 1   | Вдих, нахил тулуба вправо,<br>видих         | 6-8 разів у кожен бік  | Темп середній                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                | 2   | Зайняти початкове по-<br>ложення, вдих      |                        |                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                | 3   | Нахил тулуба вліво, видих                   |                        |                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                | 4   | Повернутись у початкове<br>положення, вдих  |                        |                                  |
|      |                                                                |     |                                             |                        |                                  |

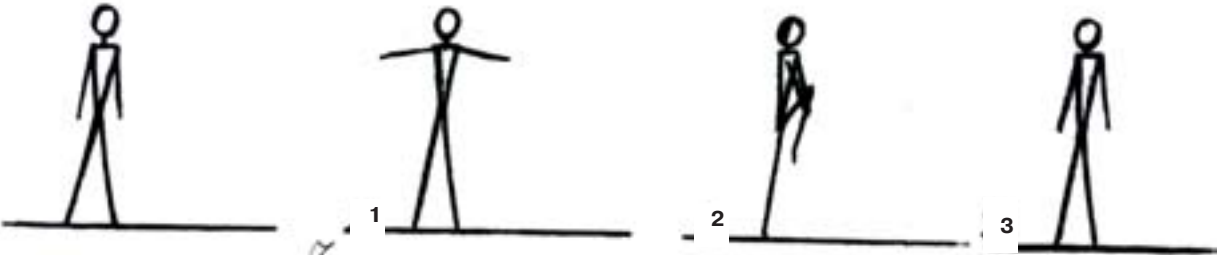
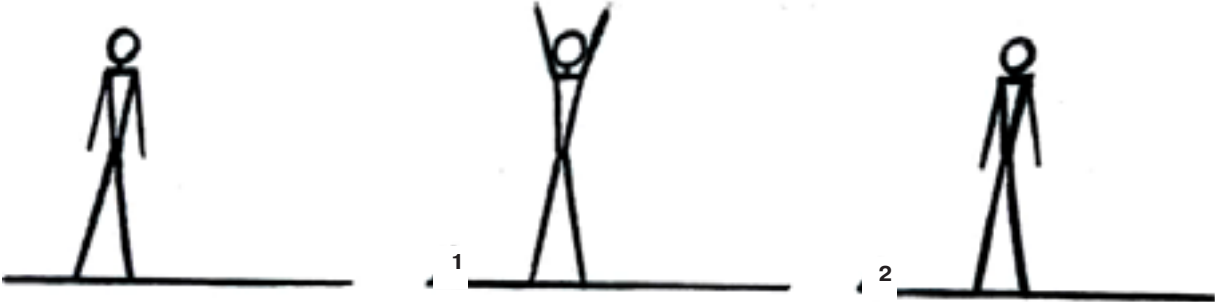
## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

|                                                                                      |                                                                 |   |                                                          |            |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------|------------|-------------------------------|
| 13.                                                                                  | Лежачи на спині, ноги широко розведені                          | 1 | Сісти, дістати двома руками правий носок, видих          | 7-8 разів  | Темп середній                 |
|                                                                                      |                                                                 | 2 | Зайняти початкове положення, вдих                        |            |                               |
|                                                                                      |                                                                 | 3 | Сісти, дістати двома руками лівий носок, видих           |            |                               |
|                                                                                      |                                                                 | 4 | Зайняти початкове положення, вдих                        |            |                               |
|    |                                                                 |   |                                                          |            |                               |
| 14.                                                                                  | Лежачи на спині                                                 |   | Діафрагмальне дихання                                    | 7-8 разів  | Темп повільний                |
|    |                                                                 |   |                                                          |            |                               |
| 15.                                                                                  | Те ж саме                                                       |   | Повне розслаблення всіх м'язів                           | 7-8 разів  | Темп повільний                |
|   |                                                                 |   |                                                          |            |                               |
| 16.                                                                                  | Лежачи на лівому боці                                           | 1 | Відвести пряму праву ногу назад, вдих                    | 7-8 разів  | Темп середній                 |
|                                                                                      |                                                                 | 2 | Мах правою ногою вперед, видих                           | 8-10 разів | Темп середній                 |
|  |                                                                 |   |                                                          |            |                               |
| 17.                                                                                  | Сидячи, права нога випрямлена, ліва зігнута в колінному суглобі |   | Зміна положення ніг                                      | 8-10 разів | Темп середній, дихання вільне |
|  |                                                                 |   |                                                          |            |                               |
| 18.                                                                                  | Сидячи, руки на колінах                                         | 1 | Вдих, нахил вперед, ковзаючи руками по ногах вниз, видих | 7-8 разів  | Темп середній                 |
|                                                                                      |                                                                 | 2 | Зайняти початкове положення, вдих                        |            |                               |
|  |                                                                 |   |                                                          |            |                               |

# МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

|                                                                                      |                                                   |   |                                              |                       |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---|----------------------------------------------|-----------------------|----------------|
| 19.                                                                                  | Стоячи, ноги на ширині плеч, руки прямі           | 1 | Поворот тулуба вліво з розведенням рук, вдих | 7-8 разів у кожен бік | Темп середній  |
|                                                                                      |                                                   | 2 | Зайняти початкове положення, видих           |                       |                |
|   |                                                   |   |                                              |                       |                |
| 20.                                                                                  | Стоячи, ноги разом                                | 1 | Присісти, обхопити руками коліна, видих      | 7-8 разів             | Темп середній  |
|                                                                                      |                                                   | 2 | Зайняти початкове положення, вдих            |                       |                |
|  |                                                   |   |                                              |                       |                |
| 21.                                                                                  | Стоячи, ноги на ширині плечей, руки вздовж тулуба | 1 | Підняти прямі руки вгору, вдих               | 6-8 разів             | Темп повільний |
|                                                                                      |                                                   | 2 | Зайняти початкове положення, видих           |                       |                |
|  |                                                   |   |                                              |                       |                |

## МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

|                                                                                      |                               |         |                                                                                                           |                        |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|
| 22.                                                                                  | Те ж саме                     | 1       | Розвести руки в сторони, вдих                                                                             | 7-8 разів кожною ногою | Темп повільний |
|                                                                                      |                               | 2       | Зігнути праву ногу в кульшовому і колінному суглобах, обхопити руками, потягнути до грудної клітки, видих |                        |                |
|                                                                                      |                               | 3       | Повернутись у початкове положення, вдих                                                                   |                        |                |
|                                                                                      |                               | 4, 5, 6 | Те ж саме для лівої ноги                                                                                  |                        |                |
|    |                               |         |                                                                                                           |                        |                |
| Завершення                                                                           |                               |         |                                                                                                           |                        |                |
| 23.                                                                                  | Стоячи, ноги на ширині плечей | 1       | Підняти руки вверх, вдих                                                                                  | 7-8 разів              | Темп повільний |
|                                                                                      |                               | 2       | Розслабити, опустити руки, видих                                                                          |                        |                |
|  |                               |         |                                                                                                           |                        |                |
| 24.                                                                                  | Стоячи                        |         | Ходьба з поступовим сповільненням темпу 1,5–2 хв                                                          |                        |                |
|  |                               |         |                                                                                                           |                        |                |

### Висновки

У методичних рекомендаціях обґрунтовано доцільність застосування засобів фізичної культури у лікуванні хворих на хронічні гепатити різної етіології. Описано вплив фізичних вправ на організм людини, протипоказання до призначення ЛФК. Аргументовано методики лікувальної фізкультури на різних етапах і при різних режимах рухової активності хворих. Ілюстрації комплексів ЛФК допоможуть наочно оволодіти методикою лікувальної фізкульту-

ри. Позитивним у здійсненні запропонованих комплексів ЛФК є їх фізіологічність, відсутність побічних ефектів, загальна зміцнювальна дія на організм. Впровадження ЛФК не вимагає матеріальних витрат, що важливо в сучасних умовах. Використання ЛФК при хронічних гепатитах дозволить скоротити тривалість стаціонарного лікування хворих.

### Література

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.

2. Діагностика, терапія і профілактика інфекційних хвороб в умовах поліклініки / За ред. М.А. Андрейчина. – Львів: вид-во «Медицина газети України», 1996. – 365 с.

3. Лікувальна фізкультура та спортивна медицина / За ред. В.В. Клапчука, Г.В. Дзяка. – Київ: Здоров'я, 1995. – 312 с.

4. Лечебная физическая культура: Справочник / Под ред. В.А. Епифанова. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.

5. Мошков В.Н. Лечебная физическая культура в клинике внутренних болезней. – М.: Медицина, 1977. – 362 с.

6. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – С.-Пб: Теза, 1997. – 306 с.

7. Яковлева Л.А. Лечебная физкультура при хронических заболеваниях органов брюшной полости. – Киев: Здоров'я, 1975. – 93 с.

© Скородумова Н.П., 2003  
УДК 616.8-022-006-053.2:614.2

**Н.П. Скородумова**

# МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ПРИЧИНИ ЗЛОЯКІСНОГО ПЕРЕБІГУ НЕЙРОІНФЕКЦІЙ ДІТЕЙ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

В останні роки в Україні спостерігається невпинне зростання частоти інфекційних уражень центральної нервової системи (ЦНС) і периферичної нервової системи, чому сприяє погіршення екологічної обстановки та економічної ситуації в цілому [1]. Разом з тим, захворюваність ЦНС інфекційної природи становить 34-38 % від загальної кількості її уражень і 50 % причин первинної інвалідизації населення [2]. Залишається актуальним визначення ймовірності виникнення менінгоенцефалітів, прогноз варіантів перебігу, ускладнень, залишкових явищ і летальних вислідів. Найбільш тяжким ступенем вирізняються некротичні енцефаліти, коли летальність у дітей становить від 40 до 90 %, а випадки одужання без грубих залишкових явищ є рідким винятком [3].

Особливе місце займають внутрішньоутробні інфекції (ВУІ), які вважаються однією з провідних причин перинатальної захворюваності і смертності. Організм немовляти імунологічно ареаєтивний до багатьох інфекційних агентів, особливо до герпес-вірусів. Наслідком цього є дифузне некротичне ураження речовини мозку вірусними агентами. За даними J.F. Bale [4], летальність серед дітей, хворих на менінгоенцефаліт, спричинений герпесвірусами або цитомегаловірусами, складає понад 70-80 %. При дисемінованій формі неонатального герпесу, незважаючи на етіотропну терапію, більш ніж 50 % новонароджених помирає.

Крім того, згідно із статистичними даними, в Україні в останні роки зростає смертність дітей першого року життя, причому кожна сьома дитина помирає раптово вдома. Вражають дослідження російських колег, які стверджують, що смерть дітей вдома від нейроінфекцій зумовлена розвитком менінгококової інфекції в 54,7 % випадків у віці від 6 міс. до 2 років і вірусними менінгоенцефалітами – у 38,1 % дітей від 12 днів до 6 міс., де вагома частка припадає на ВУІ.

Наведені дані наводять на думку, що з'явилися нові фактори, які впливають на частоту і перебіг нейроінфекцій у дітей. Це не

обов'язково екологічні та техногенні катастрофи. Це спонукало нас до пошуку цих причин, аналізу їх виникнення і, можливо, усунення. Розуміючи, що найбільш достовірним критерієм дослідження вважаються дані патологоанатомічного розтину, ми провели:

– дослідження 290 випадків раптової смерті немовлят (ВРСН) в Донецькій області за останні 10 років. Судово-медичний розтин виконувався в бюро судово-медичної експертизи Донецької області. За паспортними даними, що містилися в анкеті розтину, з'ясовували: епідеміологічну обстановку, анамнез дитини, дані бактеріологічного та вірусологічного дослідження;

– аналіз 47 історій хвороб дітей, які померли від різних нейроінфекцій в інфекційній лікарні м. Донецька за останні 10 років;

– аналіз 81 історії хвороби дітей з гострими серозними менінгітами і менінгоенцефалітами, які захворіли в різних регіонах України у 1997-1999 рр. (дані комісії МОЗ, 2000 р.).

Отримані дані опрацьовані методами математичної статистики.

Результати аналізу показали, що переважно хворіли діти першого року життя – 61,1 % (причому у віці від 0 до 3 міс. – 64,2 %), 1-3 років – 19,6 %, 3-7 років – 6,4 %, старші 7 років – 12,9 % відповідно. Основна маса дітей (65,2 %) – мешканці промислових гігантів (Донецьк – 44,4 %, Маріуполь – 14,8 %, та ін.). Частіше хворіли хлопчики (58,1 %). Сьогодні отримані незаперечні дані про значення попередньої сенсibilізації організму для розвитку вірусно-бактерійних менінгоенцефалітів, встановлено вплив алергізації на тяжкість і наслідки цих захворювань [5], що підтверджується й нашими дослідженнями. Вивчення преморбідного фону в обстежених пацієнтів з'ясувало, що здорові діти майже не хворіють на менінгоенцефаліт. Для виникнення цієї недуги певне значення мають наявні вогнища хронічної інфекції, алергії, первинний або вторинний імунодефіцит, внутрішньоутробна інфекція тощо. Неприятливий преморбідний фон був у всіх дітей першого року життя і 86,4 % дітей старшого віку. Перш

## КОРОТКЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

за все слід назвати низьку масу тіла при народженні (47,1 %), недоношеність (51,7 %), незрілість (65,5 %), патологію вагітності (14,3 %), патологічні пологи (33,4 %), високу середньомісячну захворюваність (69,0 %), штучне вигодовування (69,7 %), перинатальний неврологічний дефіцит і затримку психофізичного розвитку (32,9 %). Слід зазначити, що 33,8 % дітей перебували під наглядом невропатолога з приводу перинатальної енцефалопатії, епілепсії (3,7 %). Але виявлені морфологічні знахідки (тяжкість ураження ЦНС і давність розвитку процесу) викликають сумнів щодо діагнозів. Результат патологоанатомічного розтину дозволяє упевнено стверджувати, що це були діти з внутрішньоутробними інфекціями, різноманітна неврологічна симптоматика яких трактувалась лікарями як «перинатальна енцефалопатія». У дітей старшого віку переважали часті ГРВІ (57,4 %), бронхіальна астма (2,8 %), епілепсія (3,7 %).

Середній вік жінок, які народили цих дітей, – 21,5 року, переважно від перших пологів (70,3 %), терміном 41 тиждень. Привертає увагу наявність частих вагітностей і малого інтервалу між ними (8 %), багаторазових штучних абортів (32,1 %), гестозу (33,8 %). Виявлялася також тенденція до більш пізніх строків постановки на облік вагітних, а 14,5 % з них взагалі не спостерігалися.

Вивчення цієї проблеми неможливе без ідентифікації збудника. Нам вдалося підтвердити діагноз вірусологічними, бактеріологічними і серологічними дослідженнями в 53 % випадків: аденовірусна інфекція (11,4 %), цитомегаловірусна інфекція (10,0 %), респіраторно-синцитіальна інфекція (5,6 %), грип (4,3 %), парагрип (4,2 %), мікоплазмоз (2,1 %), грип А (1,5 %), вітрянка (0,1 %), герпетична інфекція (0,1 %), бактерійна флора була виявлена у 13,7 % дітей. У 47,0 % дітей під час розтину були ознаки ГРВІ нез'ясованої етіології з розвитком серозного менінгіту або менінгоенцефаліту в поєднанні з пневмонією. При всій різноманітності морфологічних знахідок у цій групі дітей ураження оболонок і тканини мозку було вагомим, ці зміни переважали над ураженням інших органів і систем і були головною й безпосередньою причиною смерті. Таким чином, вірусні ураження ЦНС становлять 86,3 % від загальної кількості дітей, загинувших від різних нейроінфекцій.

Первинний діагноз у міських лікарнях встановлювався, як правило, правильно і своєчасно. У лікарняних амбулаторіях і ЦРЛ діагноз встановлювали правильно лише у 41,2 % випадків, частіше первинно помилково ставили діагноз гострої кишкової інфекції, пневмонії, епісиндрому. Майже третина дітей (38,8 %) померла в першу добу захворювання, а 78,6 % хворих перебували в реанімаційному відділенні (3,3±0,9) доби. Швидкість розвитку летального вислідів у дітей з нейроінфекціями зумовлена не тільки етіопатогенетичними причинами, а, насамперед, пізньою госпіталізацією цієї категорії пацієнтів. У першу добу недуги госпіталізовано лише 36,0 % хворих, до третьої доби – 32,5 % і після 3-ї доби – 31,5 %. Четверо дітей із 128 (290 випадків – ВРСН) померли вдома без надання медичної допомоги, двоє – по дорозі до лікарні. І це не дивно, оскільки часто спостерігався низький освітній рівень батьків – мати й батько мали неповну середню або початкову освіту (68,9 %), більше половини матерів – домогосподарки, 11,1 % закінчили ПТУ, одиниці мали вищу освіту. Крім того, 16,2 % дітей доглядали

матері-одиначки з низьким рівнем достатку. Неприятливі житлово-побутові умови, зумовлені малою корисною житловою площею на одну людину в квартирі (48,2 %) та проживанням в гуртожитку (38,6 %), підвищували можливість несвоєчасного надання медичної допомоги дітям.

Суттєвий вплив на зловиясний перебіг хвороби мав і такий чинник, як наявність шкідливих навичок у батьків: куріння матері, особливо під час вагітності (42,1 %), зловживання матір'ю алкоголем (39,0 %), прийом лікарських препаратів (24,1 %), низький соціально-економічний статус сім'ї, відсутність елементарних гігієнічних навичок і знань з догляду за дитиною. За даними Українського інституту соціальних досліджень, рівень бідності серед молоді, яка в основному визначає рівень репродуктивного здоров'я населення, в 1999 р. становив 23,7 %. При цьому з усіх бідних домогосподарств 74,4 % становлять домогосподарства з дітьми. За даними проведеного у 1999 р. соціального дослідження молодих сімей, середній місячний дохід на 1 особу у 44,0 % випадків становив менше 100 грн, тобто був значно нижчим прожиткового мінімуму [6]. А, як відомо, сьогодні ситуація значно погіршилась. З'явилося жахливе поняття – фемінізація бідності.

У більшості випадків захворювання у дітей починалося із загальнотоксичних і загальноомозкових симптомів. Усі діти захворіли гостро, коли на фоні високої гарячки, значної інтоксикації виникали запаморочення, блювання, корчі, підвищена чутливість до світлових і звукових подразників. Але батьки викликали лікаря часто тільки з приводу високої температури тіла, не звертаючи уваги на повторне блювання, неспокій або, навпаки, сонливість дітей. Медична допомога вдома обмежувалася застосуванням жарознижувальних засобів і відварів трав. Це призводило до того, що діти отримували необхідну медичну допомогу тільки у термінальному стані, про що свідчить показник середнього перебування хворих на ліжку: до 1 доби – 28,5 %, 1 доба – 23,7 %, 2-3 доби – 19,7 %, більше 3 днів – лише 28,1 % відповідно (за винятком випадків ВРСН, коли більшість дітей (95,4 %) помирала раптово вдома, переважно вночі, при горизонтальному положенні, як правило, під час сну).

## Висновки

1. Інфекційні хвороби в усі часи вражали більш слабких, незахищених дітей (стан імунітету) з несприятливим преморбідним фоном. Але зараз до цієї категорії належать і діти з неблагополучних сімей, коли низький матеріальний рівень, хвороби матері, низький культурний та загальноосвітній рівень батьків займають головне місце в переліку причин летальних вислідів у дітей, віддаючи перевагу тільки екологічним факторам. Сюди слід віднести незадовільну санітарно-освітню культуру населення, низький соціально-економічний статус сімей, тобто інтелектуальну неспроможність батьків виховати морально та фізично здорову дитину.

2. Летальність дітей першого року життя з ураженням ЦНС досить часто зумовлена не гострими нейроінфекціями, а природженою патологією мозку внаслідок перенесеної ВУІ (переважно TORCH-інфекція).

3. Зросла кількість вірусних уражень ЦНС, особливо у дітей першого року життя. Враховуючи несприятливі епідемі-

ологічні обставини, усі випадки етіологічно не розшифрованих серозних менингітів слід ретельно дообстежувати для виключення туберкульозної етіології процесу.

4. За сукупністю причин злоякісного перебігу нейроінфекцій у дітей, їх можна вважати організаційно-професійною проблемою. У такому разі, створення комплексної науково-практичної програми з обов'язковим включенням алгоритму ранньої діагностики та невідкладної терапії для медиків і науково-популярної літератури з догляду за дитиною для матерів (вона повинна вручатися кожній матері при виписуванні з пологового будинку безкоштовно) допоможе частково вирішити цю проблему.

## Література

1. Кононенко В.В. Клінічна діагностика та лікування ускладнень центральної нервової системи при грипі // Журнал

практичного лікаря. – 1998. – № 5. – С. 14-17.

2. Берестова Т.Г. Антропологічні передумови виникнення менингоенцефалітів // Там само. – 1999. – № 2. – С. 24-26.

3. Гавура В.В. О патогенезе поражения центральной нервной системы при серозных менингитах и менингоэнцефалитах вирусной этиологии // Журнал неврологии и психиатрии. – 1983. – Т. 83, № 7. – С. 1084-1092.

4. Bale J.F. Viral encephalitis // Med. Clin. North. Am. – 1993. – V. 77. – P. 25-42.

5. Казмірчук В.В. Значення герпетичної інфекції у виникненні критичних станів у дітей // Вісник проблем біології і медицини. – 1999. – № 7. – С. 55-57.

6. Гойда Н.Г., Дудіна О.О., Іркіна Т.К. Проблеми репродуктивного здоров'я жінок України // Репродуктивне здоров'я: проблеми та перспективи: Матеріали наук.-практ. конф. – Донецьк, 2001. – С. 59-62.

© Козько В.М., Нікітіна Н.О., 2003  
УДК 616.9(09)(477.54)

**В.М. Козько, Н.О. Нікітіна**

## 80 РОКІВ КАФЕДРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ХАРКІВСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

Харківський державний медичний університет

У 2003 р. виповнюється 80 років з дня утворення кафедри інфекційних хвороб Харківського медичного університету. 80 років – це роки наполегливої праці, спрямованої на підготовку студентів-медиків, це роки становлення інфектології як самостійної гілки науки та створення Харківської школи інфекціоністів.

До цього довгі роки викладання інфекційних хвороб проходило на курсі спеціальної патології та терапії у вигляді коротких доцентських курсів і факультативних лекцій. Створення кафедри припало на роки громадянської війни, повоєнної розрухи, голоду та різкого зростання інфекційної захворюваності, тому метою її нечисленного на той період колективу було озброїти майбутніх лікарів знаннями з цієї патології, а в цілому – вирішити важливе на той час завдання – знизити захворюваність і зберегти здоров'я народу.

Очолити кафедру перша в Україні жінка-професор, доктор медичних наук, Зінаїда Миколаївна Несмелова (1923-1931 рр.). Ці перші роки можна назвати періодом організаційного становлення кафедри, формування її колективу. Якщо спочатку викладання предмету велося лише на двох факультетах, а в штаті числився лише один асистент (Г.І. Гельфгант), то згодом інфекційні хвороби викладались уже на всіх 4 факультетах, а чисельність штату зросла до 5 осіб. Була створена власна лабораторія, розв'язане питання про клінічну базу



кафедри, якою на довгі роки стало одне з інфекційних відділень 2-ї міської лікарні. Були зроблені кроки до складання одного з перших підручників з інфекційних хвороб (за редакцією С.І. Златогорова), де один з розділів був написаний З.І. Несмеловою.

Після переїзду З.Н. Несмелової до Москви (1931 р.), кафедру очолив Ілля Рафаїлович Брауде, який з 1927 р. очолював кафедру інфекційних хвороб Українського інституту удос-

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

коналення лікарів (м. Харків). Роки його керівництва (1931-1958 рр.) були періодом становлення кафедри як відомого в країні наукового та педагогічного колективу, як період створення Харківської школи інфекціоністів. За ці роки було підготовлено 14 кандидатів медичних наук, захищена 1 докторська дисертація (І.Р. Брауде). Багато з учнів І.Р. Брауде надалі очолили кафедри в різних вищих навчальних закладах країни (Д.М. Айзенштейн – в Омському медичному інституті, В.І. Мацієвський – Івано-Франківському, Л.Г. Юрова – Луганському, М.Х. Агеева – Полтавському стоматологічному інституті), продовжуючи там традиції Харківської школи інфекціоністів.

Наукові дослідження кафедри того періоду стосувались найрізноманітніших аспектів інфекційної патології. Вивчались не тільки клінічні особливості хвороб, але й імунологічна реактивність, характер гематологічних порушень, різні аспекти лікування.

Робота кафедри не припинялась і в роки Другої світової війни. Кафедра разом з університетом була евакуйована в м. Чкалов (тепер Оренбург). Багато з її співробітників були призвані в діючу армію (В.І. Мацієвський), працювали в госпіталях (Г.О. Фрідман та ін.). У післявоєнні роки стали поширюватись біохімічні методи досліджень, вивчались неврологічні та вегетативні порушення в інфекційних хворих; удосконалювались методи викладання. Завдяки зусиллям І.Р. Брауде на базі інфекційних бараків 2-ї лікарні була заснована 22-а інфекційна лікарня.

Після смерті І.Р. Брауде з 1958 по 1963 рр. кафедру очолював доцент Григорій Олександрович Фрідман, який працював на ній з 1930 р. Він продовжив традиції та напрямки наукових досліджень, започаткованих І.Р. Брауде. За цей період було захищено 5 дисертаційних робіт, удосконалювалась педагогічна робота.

В 1963 р. у зв'язку із станом здоров'я Г.О. Фрідман був вимушений залишити роботу. На короткий термін (1963-1969 рр.) кафедрою став керувати молодий, талановитий професор, д.м.н. Михайло Михайлович Лисковцев. У цей період на кафедрі знайшли подальший розвиток наукові дослідження з вивчення патогенезу інфекційних захворювань і розробці методів їх лікування. Вивчалась роль гістаміну у формуванні серцево-судинних розладів у хворих на гострі кишкові інфекції, стан нуклеїнових кислот при ушкодженні та репаративних процесах. Було захищено 4 кандидатські дисертації та запланована 1 докторська. До наукової роботи залучалась молодь. У роботі зі студентами 6-го курсу було започатковане проведення науково-практичних конференцій. В 1969 р. М.М. Лисковцев перейшов на роботу до Пермського медичного інституту.

Важливою віхою в житті кафедри став період з 1969 по 1992 рр., коли кафедру очолювала д.м.н., професор Тамара Трохимівна Чорна. Початок її роботи збігся з переїздом клініки у нове приміщення 22-ї клінічної інфекційної лікарні. Кафедра нарешті отримала просторі навчальні кімнати, кабінети

для викладачів, прекрасний лекційний зал, сучасну лабораторію. Значно поновився педагогічний колектив, в основному за рахунок притоку кадрів з осіб, що закінчили клінічну ординатуру та аспірантуру. У наукових дослідженнях визначились нові напрямки – вивчення функціональних методів діагностики дихальної та судинної систем у хворих на ГРВІ та пневмонії, новий напрямок у лікуванні – аерозольотерапія антибіотиками та патогенетичними комплексами. Кафедра стала піонером у використанні лазерного опромінення при лікуванні хворих на інфекційні хвороби. Були глибоко вивчені на імунологічному та морфологічному рівнях лікувальні ефекти лазеротерапії у хворих на бешиху, пневмонії, дизентерію, дифтерію. Знайшли подальше вивчення імунологічні та морфологічні методи дослідження, насамперед при дизентерії. Головним напрямком наукових досліджень того періоду на кафедрі була розробка патогенетичних методів лікування. За ці роки була захищена 1 докторська (Т.Т. Чорна) та 9 кандидатських дисертацій, опубліковані сотні наукових робіт.

Важливою сторінкою в діяльності кафедри того періоду була безпосередня участь в організації та проведенні 1-го (1978 р.) та 3-го (1988 р.) з'їздів інфекціоністів України, які проходили в Харкові. Ця діяльність кафедри була гідно оцінена як Правлінням товариства, так і республіканським міністерством.

Активно працювала секція студентського наукового гуртка, її члени брали участь в республіканських і союзних студентських наукових конференціях. З 1970 р. стали щорічно проводитись студентські наукові конференції з тропічних інфекцій силами іноземних студентів. Надалі удосконалювалась педагогічна робота, особливо з викладання предмету в субординатурі. З цією метою були видані 22 методичні вказівки з диференційної діагностики інфекційних хвороб за синдромальною ознакою.

В 1992 р. Т.Т. Чорна залишила роботу у зв'язку з виходом на пенсію, а кафедру очолив її учень, д.м.н., професор Володимир Миколайович Козько. Під його керівництвом на кафедрі отримали розвиток усі форми підготовки наукових і лікарських кадрів – інтернатура, клінічна ординатура, магістратура та аспірантура. Колектив кафедри значно поновився за рахунок його учнів. У наукових дослідженнях продовжуються попередні напрямки та отримали розвиток нові – вивчення патогенетичних особливостей вірусних гепатитів (перш за все гепатиту В і С), механізмів їх хронізації та нейроінфекцій. Розробляються нові підходи до лікування вірусних гепатитів, пневмоній, нейроінфекцій. Велика увага приділяється вивченню дисбіотичних порушень у хворих на гострі кишкові інфекції та шляхам їх корекції. Результати наукових досліджень захищені патентами та зареєстровані як нововведення. Видана монографія, розділи в підручниках, методичні посібники, численні публікації в наукових виданнях.

За цей період захищена 1 докторська дисертація (В.М. Козько), 8 магістерських наукових робіт і 8 кандидатських

дисертацій. Продовжується подальша робота над виконанням низки кандидатських та однієї докторської дисертації.

У колективі активуються нові підходи до навчання студентів з включенням методів тестового контролю знань, проводиться навчання іноземних студентів з викладанням англійською мовою. Як результат активної роботи секції студентського наукового товариства – ціла серія призових місць, отриманих як на університетських, так і на всеукраїнських студентських наукових конференціях.

Кафедра за 80 років зробила вагомий внесок у розвиток вітчизняної науки, зокрема інфектології. За ці роки тут навчалися тисячі студентів, лікарів, підготовлені десятки наукових працівників. Змінилися покоління завідуючих кафедрою, доцентів, викладачів, але залишилися традиції та дух гуманізму, де головними є інтереси хворого, дух наукового пошуку та взаємної поваги і співробітництва. Зберегти ці традиції та передати їх новим поколінням – наше завдання.

© Панкратов С.М., 2003  
УДК 616.9(092)

## ДРУГІ НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЧИТАННЯ, ПРИСВЯЧЕНІ ПАМ'ЯТІ ЗАСЛУЖЕНОГО ЛІКАРЯ УКРАЇНИ Г.І. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

16 жовтня 2003 р. в м. Херсоні пройшли другі науково-практичні читання, присвячені пам'яті заслуженого лікаря України Г.І. Горбачевського.

Ініціатором проведення читань виступило Херсонське відділення Асоціації інфекціоністів України, а в підготовці взяли участь також лікарі обласної санітарно-епідеміологічної станції та міської лікарської асоціації.

Г.І. Горбачевський був засновником сучасної інфекційної служби області. Він народився 1929 р. Закінчив Одеський медичний інститут. У 1955 р., після проходження ординатури на кафедрі інфекційних хвороб під керівництвом професора Л.К. Коровицького, приїхав до Херсону. Спочатку отримав посаду завідувача відділення, а з 1963 р. – головного лікаря, на якій залишався протягом 35 років, до кінця життя. Під його керівництвом у м. Херсоні збудовано інфекційну лікарню на 420 ліжок. Матеріальна база лікарні та вміло підібраний колектив лікарів-однодумців дозволили ще у 1977 р. створити у лікарні Республіканську школу передового досвіду. На той час у лікарні функціонували вірусологічна лабораторія, палати інтенсивної терапії, впроваджувалися новітні діагностичні розробки та лікувальні засоби. У багатьох районах області були збудовані типові інфекційні відділення.

Г.І. Горбачевський був активним учасником з'їздів та конференцій інфекціоністів, брав участь у підготовці нормативних документів з розвитку інфекційної служби, займався науковою працею. Під його керівництвом близько 90 молодих лікарів стали досвідченими фахівцями і зараз працюють в різних кутках



ках України. Мав державні нагороди, звання заслуженого лікаря України, посмертно нагороджений пам'ятною медаллю Асоціації інфекціоністів України. Помер у 1998 р. Лікарня, збудована ним, має статус обласної та носить його ім'я.

У читаннях взяли участь головний інфекціоніст МОЗ України, доктор медичних наук, заслужений лікар України А.О. Руденко, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Київської медичної академії післядипломної освіти В.В. Гебеш, лікарі різних спеціальностей з Херсонщини та Миколаївщини. З привітанням до учасників читань звернулася А.О. Руденко. Вона високо оцінила заслуги Г.І. Горбачевського, дала оцінку роботі інфекційної служби області та внесла конструктивні пропозиції щодо її вдосконалення. Великий інтерес у слухачів викликали доповіді В.В. Гебеша «Деякі екстремальні стани в інфекційній патології», головного інфекціоніста Миколаївщини Н.В. Брятко «Спалах трихінельозу на Миколаївщині». З нарисом життя Г.І. Горбачевського виступив голова міської асоціації лікарів Зубріс Г.І. Про епідситуацію з інфекційних і паразитарних хвороб та шляхи її поліпшення доповів заступник головного лікаря обласної санепідемстанції А.А. Коваль.

Своїми спостереженнями та практичним досвідом поділились лікарі-інфекціоністи С.М. Панкратов, М.С. Набатов, В.М. Данік, Л.А. Горбатюк, Л.В. Джиганська, лікарі-епідеміологи Б.Ю. Могілевський та А.А. Дирконос, завідувач відділення реанімації лікарні водників І.С. Полінчук, обласний дитячий невролог А.Л. Горб.

За матеріалами читань видано збірник тез. Високий рівень читань вдався ще й завдяки спонсорській допомозі фармацевтичних фірм «Ferrosan» та «Ranbaxy».

*Голова Херсонського відділення  
Асоціації інфекціоністів України  
С.М. Панкратов.*

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Васильєва Н.А., 2003  
УДК 616.9(063)(470+571)

# ВІРОСІЙСЬКИЙ З'ЇЗД ЛІКАРІВ-ІНФЕКЦІОНІСТІВ

29-31 жовтня 2003 р. у м. Санкт-Петербурзі (Росія) на базі Військово-медичної академії ім. С.М. Кірова відбувся VI Російський з'їзд лікарів-інфекціоністів. У роботі цього форуму брала участь й делегація з України.

У вступному слові президент РАМН В.І. Покровський відзначив актуальність інфекційної патології. Останнім часом реєструється зростання захворюваності на менінгококову інфекцію: у РФ – на 20 %, у м. Москві – на 70 %. Внутрішньолікарняні інфекції перетворюються у батіг, що загрожує здоров'ю народу. Він звернув також увагу на негативні наслідки поліпрагмазії при лікуванні хворих.

У доповіді головного інфекціоніста МОЗ РФ В.В. Малеева наголошувалось, що від інфекційних захворювань у світі щорічно помирає 13 млн людей (25 % усіх смертей, у країнах, що розвиваються, – до 45 %). Основні причини летальних вислідів – ГРВІ, ВІЛ-інфекція, ГКІ, туберкульоз, малярія, кір. Важливу роль відіграють відносно нові хвороби (ВІЛ-інфекція, SARS) та інфекції, які повертаються, – дифтерія, туберкульоз, холера. Відзначено активацію природно-осередкових інфекцій, у т.ч. кліщових енцефалітів. Акцентовано увагу на внутрішньолікарняні інфекції – захворюваність на туберкульоз у 8-10 разів, вірусні гепатити – в 3-4 рази вища, ніж у населення взагалі; серед захворілих на SARS – 20 % медпрацівників, які інфікувались на робочих місцях.

Проф. Б.П. Богомолів (Москва) наполягав на пріоритеті клініко-епідеміологічної концепції діагнозу і критикував ситуацію, коли заборонено ставити клінічний діагноз інфекційної хвороби без лабораторного підтвердження в угоду несправжньому епідеміологічному благополуччю.

Доповідь проф. Г.А. Шипуліна (Москва) була присвячена сучасним методам лабораторної діагностики інфекційних хвороб, у т.ч. імунологічним і генотипним методам. Завдання – не лише встановлення етіології хвороби, але й контроль за перебігом хвороби, процесом одужання, а також індивідуальний підбір лікування.

Проф. Ю.В. Лобзін (Санкт-Петербург) зупинився на принципах проведення етіотропної терапії, стандартизації схем лікування, комбінації препаратів, поєднанні з патогенетичними чинниками, оптимізації введення препаратів. Оцінка результатів повинна проводитись з доказових позицій медицини.

Проф. К.С. Іванов (Санкт-Петербург) навів патогенез, клініку і принципи проведення інтенсивної терапії інфекційних хворих. Він наголошував на тому, що інтенсивна терапія повинна бути превентивною, з врахуванням факторів ризику, критичних станів.

Наступні засідання з'їзду проходили паралельно й одночасно в трьох різних аудиторіях, тому доводилось вибирати найцікавішу тематику.

Проф. С.А. Пелешок (Санкт-Петербург) дав прогноз інфекційної захворюваності населення РФ до 2020 р. Він відзначив, що за останні 15 років від вірусних гепатитів і СНІДу померло людей більше, ніж під час Другої світової війни. При прогнозуванні потрібно враховувати проблему доброякісного водопостачання, забруднення повітря, харчування; старіння населення, зниження народжуваності. Передбачається ліквідація кору, поліомієліту і, можливо, вродженої краснухи, зниження рівня захворюваності на туберкульоз, венеричні хвороби, але продовжиться зростання захворюваності на ВГ. Велика загроза біотероризму.

Тема доповіді проф. В.А. Петрова (Волгоград) – організаційна і лікувально-діагностична тактика при арбовірусних інфекціях. За останні 4 роки зареєстровано більше 800 хворих з лабораторно підтвердженим діагнозом. Сформувались місцеві осередки гарячки Західного Нілу. Лікування в основному патогенетичне. Як етіотропний засіб апробовано аміксин і верорибавірин.

Питанням сучасної імунопрофілактики була присвячена доповідь проф. П.І. Огаркова (Санкт-Петербург).

Проф. А.М. Бронштейн (Москва) відзначив, що антигельмінтні препарати I і II поколінь у лікуванні кишкових нематодозів втратили своє значення. Зараз застосовуються високо ефективні альбендазол (немозол) і більтрицид. При ехінококозі актуальними залишаються хірургічні методи (пункція, аспірація вмісту кісти) у поєднанні з хіміотерапією (дуже високі дози альбендазолу, часті ускладнення – токсичний гепатит, агранулоцитоз, алопеція). Необхідне призначення адекватних за спектром препаратів, а також урахування супутньої патології внутрішніх органів.

Цікавою була доповідь проф. В.В. Нікіфорова (Москва), присвячена серотерапії інфекційних хвороб. На думку доповідача, лікувальні дози сироватки істотно завищені – достатньо 1 МО (одиниці активності розраховані за  $DLM_{50}$ , залежно від виду тварин; такої концентрації токсину у людини бути не може!). Різняться між собою дози гетерогенної протиправцевої сироватки і людського імуноглобуліну тої ж специфічності майже в 10 разів. Методичні рекомендації суперечать одна одній. Юридичну силу має лише «Настанова», додана до препарату і затверджена МОЗ.

Доповідь С.В. Петленко (Санкт-Петербург) торкалась до вакцинальної біорегуляції як способу підвищення специфічної профілактики інфекційних хвороб. Враховуючи погіршення екологічної ситуації, дисбаланс імунітету в осіб, які підлягають щепленням, запропоновано застосування тимогену (у вигляді назального спрею). Проведена імунокорекція дозволяє підтримати нормальний рівень лейкоцитів крові,

підвищується імунорегуляторний індекс, зростає титр антитіл; ускладнень не спостерігалось.

Окремі засідання були присвячені проблемі вірусних гепатитів. Проф. Н.П. Блохіна (Москва) відзначила досить низьку ефективність монотерапії хворих на ХГВ ламівудинном. Кращий ефект дають інтерферони (особливо їх пегільовані форми) та їх комбінація з протівірусними препаратами – запобігання появі ламівудин-резистентних штамів, збереження протівірусного та антифіброзного ефекту.

Доповідь І.Г. Нікітіна (Москва) була присвячена терапії хворих на ХГС – її можливостям, основним показанням, критеріям ефективності, методам корекції побічних реакцій. Прогноз на 2008 р. – зростання кількості хворих на цироз печінки в 6 разів, на гепатоцелюлярну карциному – в 3 рази, смертності – в 3 рази. Лікування показане хворим з наявністю РНК HCV, без ознак декомпенсації; хворим на гострий ГС; наркомани та алкоголіки хоча б на 6 міс. повинні утриматись від зловживання відповідними середниками. Лікування бажано проводити під контролем пункційної біопсії печінки.

Основні напрямки удосконалення терапії хворих на ХВГ викладені в доповіді К.В. Жданова і Д.А. Гусєва (Санкт-Петербург): вплив на збудника ( $\alpha$ -ІФН, нуклеозидні аналоги), підвищення реактивності організму (цитокіни, тіопоетини, препарати тимусу, індуктори інтерфероноутворення). Розробляються терапевтичні вакцини (ДНК-вакцина, Т-клітинна, рекомбінантна). З патогенетичних засобів зберігають значення гепатопротектори, імундепресанти. Необхідні дослідження фармако-економічних показників (співвідношення вартість–ефективність), якості життя пацієнтів.

Окрема доповідь (А.А. Яковлев, Е.Н. Виноградова, Є.Ф. Семчик, Санкт-Петербург) була присвячена лікуванню хворих на ВГ і супутню ВІЛ-інфекцію. Слід утриматись у таких пацієнтів від АРТ у зв'язку з її високою гепатотоксичністю. Для лікування хворих на ГС показана комбінація ПЕГ-інтерферону з рибавирином.

У доповіді І.В. Шахгільдяна і М.І. Михайлова (Москва) обґрунтована економічна доцільність вакцинопрофілактики ГВ – досягнуто зниження захворюваності у 8-10 разів, летальності (за останні 3 роки в Монголії не зареєстровано жодного летального випадку ГВ), зменшення первинної гепатокарциноми. Стає реальним завдання викоринення ГВ. Для медпрацівників ГВ є профзахворюванням, тому щеплення їм необхідно проводити перед поступленням на роботу (у Свердловській області при рівні охоплення вакцинацією 92,3 % не було жодного випадку гепатиту В серед медиків). Поствакцинальних ускладнень не було. Щепленню підлягають усі новонароджені, групи ризику і підлітки. Після повного курсу вакцинації забезпечений захист на 15 (навіть 17) років.

Дуже цікаві дані навів проф. М.І. Михайлов (Москва) щодо епідеміології гепатиту Е. За одним з припущень, ГЕ може бути зоонозом; антитіла до цього збудника виявлено у 20,7 % свиней у фермерських господарствах, РНК HEV – у фекаліях

диких тварин (Росія), а випадки захворювання пов'язані з вживанням сирого м'яса і печінки оленів (Японія).

О.В. Корочкіна і співавт. (Н. Новгород) обґрунтували програму протівірусної терапії при вірусних гепатитах-мікст з урахуванням реплікативної активності обох збудників і їх взаємопригнічувальної дії.

Проблемі ВІЛ-інфекції/СНІДу було присвячено 2 засідання. У доповіді В.В. Покровського (Москва) відзначені негативні соціальні наслідки цієї хвороби – демографічні, економічні (у деяких європейських країнах витрати складають до 1/2 бюджету охорони здоров'я). У РФ зареєстровано більше 244 тис. ВІЛ-інфікованих, від СНІДу вже померло 3300 осіб. Максимум епідемії – 2001 р., показник захворюваності – 170 на 100 тис. населення, у деяких мегаполісах – до 410 на 100 тис. Серед чоловіків віком 15-30 років ВІЛ-інфіковані склали 7-8 %, серед вагітних – 0,6 %. Сучасне лікування (ВААРТ) забезпечує продовження життя на невизначено довгий строк, збереження працездатності, якості життя, знижує ризик передачі інфекції медичному персоналу і статевим партнерам.

В.М. Волжанін і співавт. (Санкт-Петербург) зупинились на проблемі ВІЛ у Збройних Силах РФ. Причини інфікування військовослужбовців ті ж – парентеральний шлях складає до 54 %; виявлення у перші 6 міс. служби (тобто занос із призовниками), часто у поєднанні з гемоконтактними гепатитами. Пропонується первинний скринінг при взятті на військовий облік і призові, профілактика ризикованої поведінки.

Спеціальна лекція (А.В. Кравченко, Москва) була присвячена антиретровірусній терапії на сучасному етапі. ВААРТ дозволила знизити летальність з 30-34 випадків до 3,2 на 100 хворих на рік від опортуністичних інфекцій, а також ризик розвитку СНІДу. ВААРТ рекомендовано починати при кількості CD4<200 клітин/мм<sup>3</sup> і вірусному навантаженні більше 20 тис. копій/мл. Наведено сучасні схеми терапії, обговорено їх переваги і недоліки. Серед вимог до ВААРТ – зручність застосування, не більше 1-2 разів на день, незалежно від вживання їжі та рідини; доведена ефективність; мінімум побічних реакцій; можливість одночасного лікування інших захворювань.

Серед опортуністичних захворювань при ВІЛ-інфекції, за даними автопсії (Т.Н. Єрмак і співавт., Москва), переважали саркома Капоші, з 1993 р. – туберкульоз (у 50 % госпіталізованих зі СНІДом), у т.ч. церебральний, цитомегаловірусна інфекція (25 %), лімфопроліферативні захворювання, вісцеральний лейшманіоз.

Проблемі діагностики та лікування ЦМВІ при ВІЛ-інфекції присвячена доповідь В.І. Шахгільдяна (Москва). ЦМВІ є безпосередньою причиною смерті при СНІДі у 10-12 %. При маніфестних формах пропонується застосування ганцикловіру або фоскарнету, а також підтримувальної терапії; ефективність імуномодуляторів не доведена. А.М. Попович і співавт. (Санкт-Петербург, Череповець) апробували в комплексному лікуванні пацієнтів з ВІЛ інтерлейкін-2 й досягли результатів, які вселяють надію.

## ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Доповідь Ж.О. Ребенка (Мінськ, Білорусь) була присвячена проблемі сепсису. Обов'язковим компонентом хвороби є не лише збудник (бактерії, гриби), але й імуносупресія. У терапії крім пригнічення збудника необхідна імункорекція, зокрема із застосуванням інтерлейкіну-2.

У рамках з'їзду проведений симпозіум щодо перспектив системної ензимотерапії при лікуванні хворих на: хронічні гепатити (А.В. Сундуков, Москва; С.В. Романова, Н. Новгород; О.О. Іоаніді, Волгоград), інфекційні ендокардити при супутній імуносупресії (В.І. Мазуров, Москва), актиномікоз (М.М. Климко, А.К. Мірзабалаєва, Санкт-Петербург).

Доповідь з України (М.А. Андрейчин, Н.А. Васильєва) стосувалася оптимізації лікування хворих на тяжкий лептоспіроз, з Узбекистану (Н.Г. Гулямов) – критеріїв раннього прогнозування формування і лікування гострого бактеріоносійства при черевному тифі, з Казахстану (Г.М. Курманова) – ролі імунотерапії в лікуванні бруцельозу.

На високому рівні була організована культурна програма – екскурсія по пам'ятним місцям північної столиці, прем'єра балетної вистави.

*Докт. мед. наук Н.А. Васильєва (Тернопіль).*

### 5-6 травня 2004 р. у м. Тернопіль відбудеться науково-практична конференція і Пленум Асоціації інфекціоністів України

#### “ВІРУСНІ ХВОРОБИ, ТОКСОПЛАЗМОЗ, ХЛАМІДІОЗ”

##### *Наукова тематика*

- Захворюваність на вірусні інфекції, токсоплазмоз, хламідіоз в Україні
- Особливості перебігу вірусних хвороб, токсоплазмозу, хламідіозу у вагітних, дітей і дорослих
- Сучасні методи діагностики та клінічна оцінка отриманих результатів
- Нове в лікуванні хворих на вірусні хвороби, токсоплазмоз, хламідіоз

##### *Контактні телефони в Тернополі:*

(0352) 22-72-69 — відділ міжнародних зв'язків і організацій наукових форумів;

(0352) 22-45-54; 22-47-25 — проф. Михайло Антонович Андрейчин.

Факс: (0352) 22-97-29.

E-mail: iro@tdma.ssft.ternopil.ua

**ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»  
ПРОСИМО ДОТРИМУВАТИСЬ НАСТУПНИХ ВИМОГ**

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Підтекстом обов'язкові підписи всіх авторів. Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові, посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора, його адресу, телефон, факс, за якими можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати на одному боці аркуша формату А4(210х297 мм), через 2 інтервали (28-30 рядків на сторінці, 60-65 знаків у рядку), у 2-х примірниках українською мовою.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи малюнки, літературу, резюме, не має перевищувати 8-10 сторінок, обсяг огляду літератури, лекції – 12 сторінок машинопису, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок, інших повідомлень (ювілеї, події) – 2-3 сторінки

4. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою: вступ, матеріали і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен з цих розділів тексту слід виділити.

5. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладу або організації, де вона виконана.

6. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).

7. Ілюстрації можна подавати у вигляді таблиць, діаграм, графіків, фотографій. Вони не повинні бути перевантажені текстовими позначеннями. У підписах до малюнків, що додаються на окремому листку, наводяться: а) назва малюнка; б) пояснення графічних позначень, букв, цифр тощо. У підписах до мікрофотографій вказуються збільшення (окуляр, об'єктив) і метод фарбування (імпрегнації) матеріалу. На звороті ілюстрацій олівцем зазначають назву статті, авторів, верх чи низ.

8. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (СІ).

9. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші через 2 інтервали. Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті незалежно від мови оригіналу.

10. До передової статті та оригінального дослідження додається резюме (до 1/3 сторінки) українською й англійською мовами, надруковане на окремій сторінці; до усіх інших статей – англійський переклад назви роботи та прізвищ авторів.

11. Якщо матеріал підготовлений на комп'ютері, робота публікуватиметься лише за умови надсилання дискети з відповідним файлом, записаним у форматі RTF (Microsoft Word за стандартом IBM). З дискетою висилається 1 друкований примірник статті.

12. Публікація статей платна. Оплата здійснюється після прийняття рішення редакції про публікацію статті. Гроші необхідно переказати за такими реквізитами:

**одержувач платежу:** Тернопільська державна медична академія;

**код** 02010830;

**р/р** 35224001000151 в УДК в Тернопільській області;

**МФО** 838012;

**помітка:** оплата публікації в журналі «Інфекційні хвороби».

При цьому на адресу редакції просимо надіслати квитанцію про грошовий переказ або її ксерокопію з чітким зазначенням зворотної адреси та прізвища платника.

13. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. Редакція без узгодження з авторами виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, скорочує текст. Роботи з великою кількістю змістових недоречностей, граматичних помилок, а також ті, які не відповідають усім перерахованим вище вимогам, до друку не приймаються. Авторський гонорар не виплачується. Авторам надсилаються відбитки статей, рукописи не повертаються. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу, а також статті, що замовлені редакцією, рецензії, дописи про ювілеї та події з наукового життя.

Статті надсилати за адресою: журнал «інфекційні хвороби». Медична академія, Майдан Волі, 1; 46001 м. Тернопіль.

Після узгодження з редакцією допускається пересилання матеріалів на E-mail: [infecdis@ukr.net](mailto:infecdis@ukr.net)

*Редакція журналу.*

**4'2003**

**4'2003**

ISSN 1681-2727

**Науково-практичний медичний журнал**

ISSN 1681-2727

- Керовані інфекції
- Гепатити В, С, К
- ВІЛ-інфекція
- Епідемічний паротит
- Герпесвірусні  
енцефаліти
- Грип А
- Хламідіоз

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського  
Інститут епідеміології та інфекційних хвороб  
ім. Л.В. Громашевського АМН України  
Академія наук вищої школи України  
Тернопільський науково-дослідний інститут "Проблеми людини"  
Представництво ООН в Україні

# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ  
МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

I.Y. Horbachevsky Ternopil State Medical Academy  
L.V. Gromashevsky Kyiv Epidemiology and  
Infection Diseases Institute AMS of Ukraine  
Ukrainian Higher School Sciences Academy  
Institute of Social Research «Human Problems»  
United Nations Office in Ukraine

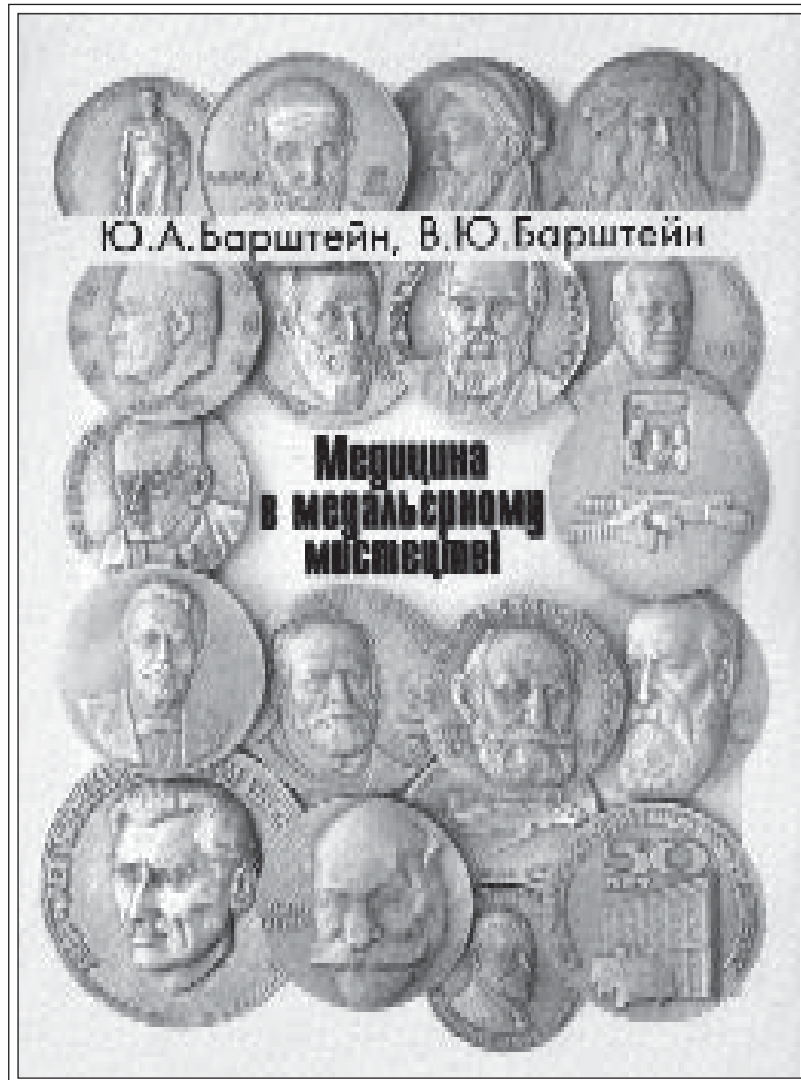
# INFECTIOUS DISEASES

4'2003

SCIENTIFIC PRACTICAL  
MEDICAL JOURNAL

ТЕРНОПІЛЬ

## Вийшла у світ нова монографія!



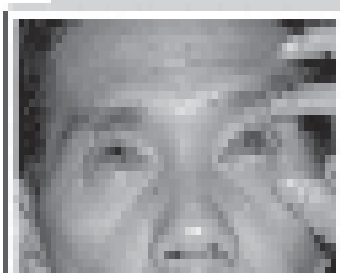
**Барштейн Ю.А., Барштейн В.Ю. Медицина в медальєрному мистецтві. —  
Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — 352 с., 329 рис.**

Книга знайомить з відображенням медичної тематики в медальєрному мистецтві. Більш ніж 300 настільних пам'ятних медалей відтворюють багато важливих подій в історії медицини. Медалі присвячені видатним діячам медичної науки, медичним навчальним закладам, установам і науково-дослідним інститутам, закладам практичної медицини, видатним діячам науки і культури, які здобували медичну освіту, але стали всесвітньо відомими в інших галузях знань, видатним вченим, які відзначилися великим внеском в медицину, але не були лікарями, практичним лікарям тощо.

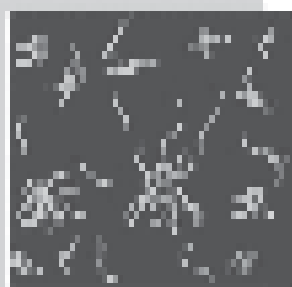
Книга може зацікавити як прихильників медальєрного мистецтва, так і всіх, хто цікавиться історією медицини.

З питань замовлення та придбання книги звертатися за телефонами:  
(044) 228-20-07,  
(0352) 22-45-54.

## АИДО-СЛІСКО



Висока якість роботи



Висока якість

У нашому ріді  
"Універсальна"  
можуть бути різні  
форми, але всі вони  
спрямовані на  
Універсальність  
і на те, щоб  
наші діти, батьки,  
дідусі, бабуся, всі  
наші близькі, друзі  
і родичі були  
здоровими. Це  
наш спільний шлях  
до здоров'я і щастя  
всіх нас. Усім нам

## СНІГА (AIDS)



Висока якість роботи  
всіх наших



Висока якість



Висока якість

Висока якість

Висока якість

Технічні замовлення  
за тел. (044) 22 - 00 - 00

