

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор **М.А. Андрейчин**

Н.А. Васильєва,
Ж.І. Возіанова,
Д. Гарднер,
О.Л. Івахів,
Л.Я. Ковальчук,
В.Г. Коляденко,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
В.Ф. Марієвський,
П.С. Мощич,
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. Бондарєв (Донецьк),
Н.О. Виноград (Львів),
А.Д. Вовк (Київ),
Ю.Л. Волянський (Харків),
В. Гальота (Бидгощ, Польща),
В.В. Гебеш (Київ),
Л.Л. Громашевська (Київ),
А.Л. Гураль (Київ),
О.В. Деміховська (Дніпропетровськ),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
В.А. Кириленко (Вінниця),
Д.Ф. Кириченко (Вінниця),
С.І. Климнюк (Тернопіль),
В.М. Козько (Харків),
А.І. Комарова (Тернопіль),
С.О. Крамарєв (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),
А.М. Сокол (Чернівці),
М.С. Сурєменко (Дніпропетровськ),
М.Б. Тітов (Львів),
В.М. Фролов (Луганськ),
Л.А. Ходак (Харків),
Є.О. Шабловська (Київ),
О.О. Ярош (Київ).

Науково-практичний медичний журнал

Виходить з 1995 року
щоквартально

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 1059,
видане державним комітетом України у спра-
вах видавництва, 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

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 № 8 від 3.03.2004 р.).

Підписано до друку 3.03.2004 р.

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

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- Волянський Ю.Л. (Харків)
Некультурабельний стан аспорогенних бактерій: теоретичні аспекти проблеми та її практична значущість 5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Телегін Д.Є., Кондрат П.С., Грицко Р.Ю., Антоненко С.В., Абрагамович Т.М., Тичка І.Б., Люльчук М.Г., Кравченко О.М., Савронь Р.Б., Ворожбит О.В., Бойків І.Д. (Львів, Київ)
Клінічні форми та наслідки вірусних гепатитів у хворих з хронічною нирковою недостатністю, коригованою сеансами гемодіалізу 9
- Бондаренко А.М. (Київ)
Вплив абстиненції на ефекторну ланку системи адаптації у наркозалежних хворих на вірусні гепатити 14
- Бялковська-Важеча Й. (Лодзь, Польща)
Можливості застосування тесту плазматичного кліренсу ^{99m}Tc-Hepida для моніторингу гострих і хронічних захворювань печінки 18
- Нехороших З.М., Малікова М.В., Бощенко Ю.А., Греков В.С. (Одеса)
Застосування сучасних діагностичних технологій для виявлення різних форм хламідіозів 22
- Бондаренко О.В. (Тернопіль)
Частота інфікування цитомегаловірусом хворих на хронічні алергодерматози та зміни клітинного імунітету 25
- Бощенко Ю.А., Русев І.Т., Могілевський Л.Я. (Одеса)
Природна осередковість туляремії в Дунай-Дністровському регіоні України 27
- Москалюк В.Д. (Чернівці)
Лаферон у комплексному лікуванні хворих на грип А 32
- Козько В.М., Кацапов Д.В., Краснов М.І., Винокурова О.М., Граділь Г.І. (Харків)
Ефективність препарату арбідол-ленс у профілактиці та лікуванні хворих на грип і ГРВІ 35
- Андрейчин М.А., Завіднюк Н.Г. (Тернопіль)
Ефективність циклоферону в комплексному лікуванні хворих на оперізувальний герпес 38
- Копча В.С. (Тернопіль)
Віддалені зміни мікрофлори кишок після перенесеного гострого шигельозу 40
- Карімов І.З. (Сімферополь)
Вміст позитивних білків гострої фази в крові хворих на гострі кишкові інфекції 44

CONTENTS

EDITORIAL

- Voliansky Yu.L. (Kharkiv)
Nonculturable State of Asporogenic Bacteria: Theoretical Aspects of a Problem and Its Practical Significance

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Telehin D.Ye., Kondrat P.S., Hrytsko R.Yu., Antonenko S.V., Abrahamovych T.M., Tychka I.B., Liulchuk M.H., Kravchenko O.M., Savron R.B., Vorozhbyt O.V., Boykiv I.D. (Lviv, Kyiv)
Clinical Forms and Consequences of Virus Hepatitis in Patients with Renal Insufficiency Corrected by Hemodialysis
- Bondarenko A.M. (Kyiv)
Influence of Abstinence on a Final Working Part of the System of Adaptation at the Patients with Viral Hepatitis, Using Drugs
- Bialkowska-Vazhecha Yo. (Lodz, Poland)
Assessment of ^{99m}Tc-Hepida Plasma Clearance Test Evaluation for Monitoring of Acute and Chronic Liver Diseases
- Nekhoroshykh Z.M., Malikova M.V., Boshchenko Yu.A., Hrekov V.S. (Odesa)
Use of the Modern Diagnostic Technologies for the Detection of Different Forms of Chlamydiosis
- Bondarenko O.V. (Ternopil)
Frequency of Infectioning by Cytomegalovirus of Patients with Chronic Allergodermatoses and Changes of Cellular Immunity
- Boshchenko Yu.A., Rusev I.T., Mogilevsky L.Ya. (Odesa)
Natural Focus of Tularemia in Danube-Dniester Region of Ukraine
- Moskaliuk V.D. (Chernivtsi)
Laferon in Complex Treatment of Patients with Influenza A
- Kozko V.M., Katsapov D.V., Krasnov M.I., Vynokurova O.M., Hradil H.I. (Kharkiv)
Efficacy of Remedy Arbidol-Lens in Prophylaxis and Treatment of Patients with Influenza and ARVI
- Andreychyn M.A., Zavidnyuk N.H. (Ternopil)
The Efficiency of Cycloferon in the Complex Treatment of the Herpes Zoster Patients
- Kopcha V.S. (Ternopil)
Removed Changes of Intestinal Microflora after Acute Shigellosis
- Karimov I.Z. (Simpheropol)
The Contents of Positive Acute Phase Proteins in Blood of Patients with Acute Intestinal Infections

ЗМІСТ

Богадельников І.В., Римаренко Н.В., Бобришова А.В. (Сімферополь)

Дисбаланс гормонів щитоподібної залози у дітей з гострими кишковими інфекціями 48

Кременчуцький Г.Н., Вальчук С.І., Толстанов А.К., Муаммар Киван Ахмед, Риженко С.А. (Дніпропетровськ, Харків)

Гетерогенність популяції *Aerococcus viridans* 50

Кучма І.Ю. (Харків)

Профілактична і лікувальна ефективність антибіотиків та антисептиків групи четвертинного амонію на моделях експериментальних генералізованих інфекцій 55

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Зінчук О.М. (Львів)

Актуальні питання клініки, діагностики та лікування нейробореліозу 59

Бураковський М.І. (Могилів, Білорусь)

Гемолітико-уремічний синдром у дітей 65

Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь)

Харчова токсикоінфекція: особливості лікування 69

Курганова І.І., Климчук М.Д., Зарицький А.М. (Львів, Київ)

Уніфіковані методи біологічного контролю якості антипедикульозних засобів 73

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Мошчич О.П., Крамарев С.О., Корбут О.В., Шпак І.В. (Київ)

Інтерлейкін-1 при гострих кишкових інфекціях у дітей 77

П'ятночка І.Т., Грищук Л.А., Корнага С.І., Зятковська Н.Є. (Тернопіль)

Легеневі кровотечі у хворих на туберкульоз 78

Курята І.Г. (Кіровоград)

Клінічні різновиди оперізувального герпесу 80

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь)

Яким залишається у моїй пам'яті Вахтанг Гаврилович Бочоришвілі 81

Світлій пам'яті Юрія Аркадійовича Барштейна 84

Андрейчин М.А. (Тернопіль)

V з'їзд інфекціоністів Республіки Білорусь 86

РЕЦЕНЗІЯ

Локтева І.М. (Київ)

Пішак В.П., Бойчук Т.М., Бажора Ю.І. Клінічна паразитологія. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 344 с. 87

CONTENTS

Bohadelnikov I.V., Rymarenko N.V., Bobryshova A.V. (Simpheropol)

Dysbalance of Thyroid Gland Hormones in Children with Acute Intestinal Infections

Kremenchutsky H.N., Valchuk S.I., Tolstanov A.K., Muammar Kivan Akhmed, Ryzhenko S.A. (Dnipropetrovsk, Kharkiv)

Heterogeneity of *Aerococcus Viridans* Population

Kuchma I.Yu. (Kharkiv)

Preventive and Therapeutic Efficacy of Antibiotics and Antiseptics of Quaternary Ammonium Group on the Models of Experimental Generalized Infections

REVIEWS AND LECTURES

Zinchuk O.M. (Lviv)

Actual Questions of Clinics, Diagnostics and Treatment of Neuroborreliosis

Burakovsky M.I. (Mohyliv, Bilorus)

Hemolytic-Uremic Syndrome in Children

Rebenok Zh.O. (Minsk, Bilorus)

Food Toxicoinfection: Peculiarities of Treatment

Kurhanova I.I., Klymchuk M.D., Zarytsky A.M. (Lviv, Kyiv)

Unificated Methods of Biological Control of Quality of Antipediculosis Means

BRIEF REPORTS

Moshchych O.P., Kramarev S.O., Korbut O.V., Shpak I.V. (Kyiv)

Interleucine-1 at Acute Intestinal Infections in Children

Piatnochka I.T., Hryshchuk L.A., Kornaha S.I., Ziatkovska N.Ye. (Ternopil)

Pulmonary Hemorrhages in Patients with Tuberculosis

Kuriata I.H. (Kirovohrad)

Clinical Variety of Herpes Zoster

JUBILEES AND EVENTS

Rebenok Zh.O. (Minsk, Bilorus)

Vakhtath Havrylovych Bochoryshvili in My Memory

To Light Memory of Yuriy Arkadiyovych Barshteyn

Andreychyn M.A. (Ternopil)

The 5-th Congress of Infectionists of Bilorus Republic

BRIEF REVIEW

Lokteva I.M. (Kyiv)

Pishak V.P., Boychuk T.M., Bazhora Yu.I. Clinical Parasitology. – Chernivtsi: Medacademy, 2003. – 344 p.

© Волянський Ю.Л., 2004
УДК 579.61:616-078

Ю.Л. Волянський

НЕКУЛЬТУРАБЕЛЬНИЙ СТАН АСПОРОГЕННИХ БАКТЕРІЙ: ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПРОБЛЕМИ ТА ЇЇ ПРАКТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ

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

Розглянуто результати деяких робіт, присвячених дослідженню феномену некультурабельного стану (НС) бактерій, їх біологічних властивостей, впливу довкілля на індукцію такого стану і чинників, що відновлюють вегетативні кондиції бактерійної клітини. Серед розмаїтості методологічних і концептуальних підходів до цієї проблеми, у сучасній медичній бактеріології та інфектології очевидний пріоритет екологічних аспектів.

Некультурабельним називають стан бактерійних клітин, що хоч і активні метаболічно, але не здатні до стабільного клітинного поділу, необхідного для росту на рідких або твердих живильних середовищах, зазвичай використовуваних для їх культивування [1-3].

Необхідність дослідження НС бактерій виникла як одна з можливих відповідей на питання про відносну стабільність популяцій бактерій при несприятливих умовах протягом тривалого часу, епідемічного і/або спорадичного поширення деяких захворювань і ряду інших мікробіологічних та епідеміологічних аспектів, таких як боротьба з інфекційними і гнійно-запальними хворобами, антисептика й дезінфекція, контроль мікробіологічної чистоти фармацевтичних препаратів.

Проблемі НС аспорогенних бактерій присвячено багато робіт, а вперше термін VBNC (*viable but nonculturable*) – життєздатний, але некультурабельний – був запроваджений на початку 1980 р. Концепція НС значною мірою розроблена Colwell R.R. зі співавт. [4], що досліджували збереження життєздатності *V. cholerae* та *E. coli* при тривалій інкубації в морській воді й дійшли до аргументованого висновку про здатність копіотрофних бактерій тривало існувати в несприятливих умовах, однак, на відміну від спор, проростати не відразу ж після висіву на живильні середовища, а тільки після спеціальної процедури «пробудження».



Вже нагромаджено досить велику кількість експериментальних даних з проблеми некультурабельності бактерій, проте й сьогодні ще чітко не позначені конкретні параметри умов або їх комбінацій, що ініціюють перехід бактерій у НС і їх рекультивацію.

У пробах, узятих з довкілля, загальне число життєздатних мікроорганізмів перевищує число КУО на декілька порядків. Щоб описати цей феномен, спеціально введений термін «*great plate count anomaly*» (велика аномалія визначення кількості бактерій посівом) [5]. Нині немає сумнівів, що більшість видимих під мікроскопом цих клітин життєздатна, але не завжди формує видимі колонії на чашках. Два різні типи мікроорганізмів роблять внесок у цю невловиму, але активну більшість. Це відомі види, для яких прикладні умови культивування не підходять або які набули НС. Але є ще й невідомі види, які раніше ніколи не культивувалися через відсутність адекватних методів [6]. Це означає, що досить велика кількість таких мікроорганізмів поки недоступна відомим технічним можливостям культивування *in vitro* і реєстрації їх здатності до репродукції – найбільш достовірного критерію життєздатності.

З еволюційної точки зору здійснення метаболічних процесів у мікробній клітині, НС як явище може залежати від найрізноманітніших умов. Деякі автори вважають, що в принципі не існує визначеної і стабільної організації бактерій у так званому НС, а є лише певна послідовність мінливих станів, що змінюються залежно від таксономічної приналежності мікроорганізму, його природної екології, початкового фізіологічного стану і природи чинників, які ініціюють процес переходу в НС [7].

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Відомі методи оцінки життєздатності клітин, які перебувають в НС, дуже різноманітні, кожен з них має свої нюанси, що нерідко стає об'єктом критики [8]. Однак навіть сам термін «життєздатність» мікроорганізмів адекватно досі не визначений. Але в медичній бактеріології, без сумніву, його необхідно пов'язувати зі здатністю мікроба до розмноження. Методи індикації НС щодо виявлення метаболічної активності не завжди високо-специфічні та високочутливі, особливо на пізніших стадіях існування мікробних клітин у НС [9]. Методи екстрагування ДНК бактерій звичайно гіперболізують результат, виявляючи іноді мертві й не здатні до «пробудження» клітини. Нерідко автори досліджень не обґрунтовують чіткими доказами сам факт «оживлення» або «пробудження» бактерійної популяції, що перебуває в НС. При цьому не виключають можливості розмноження небагатьох цілком життєздатних культурабельних клітин у складі початкової популяції [10].

Проте результати численних експериментів у цьому напрямку можна вважати цілком переконливими. Є повідомлення про перехід у НС більше 30 видів грамнегативних і деяких видів грампозитивних мікроорганізмів [1].

Фактори довкілля, які індують перехід бактерій у НС, мають видові розбіжності. Найбільш вивченими з них є температурний режим, фізіологічний вік культури, рН, концентрація солей, інтенсивність освітлення, аерація, наявність живильних речовин.

Різке зниження температури середовища проживання, так званий «холодовий шок», не для усіх бактерій є чинником індукції НС. Так, клітини *E. coli* і *S. typhimurium* при 0-5 °С протягом тривалого часу (до року спостереження) зберігають здатність до видимого росту на твердих живильних середовищах, а культура *V. vulnificus*, навпаки, переходить у НС при температурі до 5 °С [11].

Фізіологічний вік культури також суттєво позначається на швидкості переходу клітин у НС. Наприклад, тим же *V. vulnificus* у стаціонарній фазі необхідно як мінімум у два рази більше часу для переходу в НС, ніж клітинам у логарифмічній фазі [11].

Концентрація солей як звичайного компонента багатьох природних джерел відіграє важливу роль в якості індуктора НС бактерій. Епідемічний спалах, зумовлений забрудненою ентерогеморагічним штамом *E. coli* O157 солоною ікрою лосося, зареєстрований в Японії у 1998 р. [12]. Після 72 год інкубації в 13 % розчині хлориду натрію, клінічні штами *E. coli* не росли на чашках з агаром, але

були реанімовані в бульйоні дріжджового екстракту. При цьому більше 90 % клітин виявилися життєздатними, що демонстрував метод флуоресцентного забарвлення. Цей факт свідчить, що майже усі з цих клітин у розчині солі перебували в НС. Відомо, що підвищення концентрації солі до 6-10 % призводить до швидшого переходу ентеротоксигенних штамів *E. coli* у НС. Видиме світло по різному впливає на перехід бактерій у НС. Так, якщо для переходу *V. salmonicida* і *V. anguillarum* у НС воно особливого значення не має, то для *E. coli* висока освітленість пригнічувала перехід в НС. Для *S. typhimurium* оптимальний результат переходу в НС досягався за допомогою чергування темного і світлого часу доби [13].

Класичним методом індукції трансформації в НС бактерій вважається створення умов стресу, викликаного лімітом живильних речовин у середовищі. Лабораторною моделлю для індукції некультурабельного стану більшості аспорогенних бактерій є занурення їх культур у кількості 10^3 - 10^6 КУО/мл у прісну або морську воду. При цьому створюються оліготрофні умови, найближчі до природних.

В останні роки набагато більше уваги приділяється вивченню ролі хімічних і біологічних чинників як індукторів НС бактерій [14]. Встановлено факти одержання некультурабельних популяцій клітин під дією перекисів, кислот, хлору, міді [15], що вказує на можливість впливу широко використовуваних у практиці дезінфектантів і антисептиків на перехід вегетативних форм бактерій у НС.

Виходячи з такої концепції, можна пояснити факт, що численні обстеження об'єктів довкілля й осередків інфекції при пошуку етіологічних агентів тільки класичними бактеріологічними методами нерідко несправжньо негативні [16].

Не менш цікавими є наукові дослідження, присвячені вивченню в якості індукторів НС і/або індукторів рекультивації біологічних чинників організму хазяїна (інтерферонів, цитокінів, гормонів і подібних біомолекул) [2], ролі лікарських препаратів і харчових добавок, алкоголю й ін. Адже досі немає чіткого наукового пояснення механізму тривалого носійства патогенних бактерій, формування епідемічно значущих популяцій збудника й умов його виживання в міжепідемічний період.

Завдяки сучасним молекулярно-генетичним дослідженням ученими різних країн показано, що процес переходу бактерій у НС безпосередньо підпорядкований генетичному контролю. Так, у лабораторії генної інженерії патогенних бактерій НДІЕМ ім. М.Ф. Гамалії РАМН на моделі *S. typhimu-*

rium методом транспозонного мутагенезу за допомогою транспозону *TnPho* отримана колекція інсерційних клонів, серед яких є мутанти зі змінами параметрами процесу переходу в НС (порівняно з початковим штамом) [17].

Клонування ряду мутантних генів у плазмідному векторі і визначення нуклеотидних послідовностей їх фрагментів дозволило ідентифікувати декілька генів, що контролюють певні стадії переходу клітин *S. typhimurium* у НС. Одним з них є ген *Pqi*, що кодує синтез трансмембранного білка, який виконує як сенсорну, так і регуляторну функцію при індукції НС. Індукція цього гена відбувається як при переході сальмонел у НС, так і при попаданні їх у макрофаги організму хазяїна на ранніх стадіях інфекційного процесу [18]. Автори припускають, що залежно від конкретного індуктора (фактор докільця або сироватки крові) білок *Pqi* може індукувати експресію генів, відповідальних за перехід вегетативних клітин у НС або, навпаки, за вихід з нього й зворотний перехід у вегетативний стан з одночасною активізацією генів-факторів патогенності, необхідних для виживання бактерій і колонізації в організмі хазяїна. Інший ідентифікований ген *lpf* кодує синтез невідомих раніше в *S. typhimurium* довгих полярних пілів. Третій ген *glg* кодує синтез ферменту ADP-глюкозопірофосфорилази, що бере участь у синтезі основної запасної речовини клітини – глікогену. Таким чином, достатньо чітко підтверджене припущення про генетичний контроль перебудови метаболізму мікроорганізмів адекватно до умов існування.

У НДІЕМ ім. М.Ф. Гамалії РАМН також уперше позначена ультраструктурна організація клітин *S. typhimurium* при тривалому голодуванні й переході в НС. Для цього культуру сальмонел засівали в мікрокосми з деіонізованою водою та культивували при 20 °C протягом 8 міс. в умовах голодування. Щомісяця проводили кількісний підрахунок клітин у вегетативному стані й таких, що перейшли у НС (шляхом висіву й підрахунку КУО/мл і детекції сальмонел за допомогою ПЛР). Проби, інкубовані протягом 1, 4, 5, 7 і 8 міс., досліджували також електронно-мікроскопічним та імуноцитохімічним методами [19]. Результати проведених досліджень показали, що при тривалому голодуванні й переході в НС бактерії втрачають типову структурну організацію, що забезпечує нормальне фізіологічне функціонування клітини. Морфологічні зміни бактерій послідовні: спочатку утворювалися форми з дефектною клітинною стінкою (клітини протопластного і сферопластного типів).

Цитоплазма цих клітин містила рибосоми і нитки ДНК, клітини нагадували L-форму *S. typhimurium*, проте ця подібність була лише зовнішньою, оскільки для утворення останніх необхідним був вплив L-трансформувальних факторів, а крім цього, обов'язковою умовою існування L-форм є багате білками живильне середовище. При тривалішому голодуванні (4-6 міс.) у клітинах відзначалося фрагментування цитоплазми з високою електронною щільністю, що не дозволило виявляти окремі рибосоми, а в більшості клітин не виявлялися й нитки ДНК. На думку авторів, утворення конгломератів цитоплазми з рибонуклеотидним комплексом може мати захисний характер, що перешкоджає uszkodженню бактерійної ДНК.

У препаратах мікробних культур при голодуванні протягом 7-8 міс. клітини нагадували дрібні сферопласти з чітким підвищенням електронної щільності цитоплазми в центрі клітини. Дрібні фрагменти цитоплазми виявлялися як по периферії клітин, так і за ними, серед окремих фрагментів клітинних стінок. Такі клітини різко відрізнялися морфологічно від вегетативних клітин. На підставі даних електронно-мікроскопічного дослідження, автори вважають, що зберігання нуклеопротеїдних комплексів створює можливість реверсії голодуючих клітин при зміні стресових умов культивування на сприятливі.

Методом електронної імуноцитохімії вивчалося збереження антигенних властивостей бактерій у процесі переходу їх у НС, зокрема, наявність основного фактора патогенності сальмонел – О-антигену.

У паралельних експериментах з рекультивації з НС початково вірулентних штамів сальмонел шляхом внутрішньочеревного введення лабораторним тваринам мічених суспензій вдалося встановити факт розмноження сальмонел (реверсії у вегетативну форму) у печінці й селезінці. При цьому збереглися як аглютинабельні властивості (хоча й дещо слабші), так і вірулентність рекультивованих штамів [1].

Для того, щоб виключити можливе заперечення про те, що при додаванні до некультурабельних клітин живильного середовища починають рости і розмножуватися якісь одиничні життєздатні клітини, проведена серія експериментів з фільтрування культур у вегетативному і некультурабельному стані через фільтри «*Millipore*» різного діаметру [19]. Вегетативні клітини (свіжі культури) сальмонел не проходять крізь фільтр з розміром пор менше 0,45 мкм, а клітини сальмонел, що пе-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ребувають в НС, унаслідок зменшення в розмірах, проходять крізь фільтри з порами меншого діаметру, причому здатність їх проходити крізь фільтри залежить від часу перебування в НС. Культури, що перебувають у НС біля 10 міс., дають позитивну відповідь у ПЛР як на фільтрах з розміром пор 0,22 мкм, так і у фільтратах.

Некультурабельні клітини сальмонел зберігають свої вірулентні властивості. Введення інокуляту суспензії зі змиву з фільтра викликало зараження і загибель мишей, з внутрішніх органів яких виділяли промарковані штами сальмонел.

Докази вірулентності патогенних бактерій у НС отримані при введенні інокуляту *V. cholerae* та ентеротоксигенних *E. coli* у перев'язану петлю кишок кроля [4]. Продемонстровано здатність до розмноження в кишечнику добровольців атенуйованого штаму, який перебував у НС з VD 101 *V. cholerae*. В інших випадках повідомляється про втрату вірулентності [20].

Вдалося також продемонструвати реверсію з НС лістерій та ерсиній шляхом збагачення живильних середовищ додаванням живих і відмерлих найпростіших (*Tetrahymena pyriformis*) і фітогормону ауксину [21].

Останнім часом у мікробіології з'явився новий напрямок досліджень, що одержав назву мікроендокринологія. У бактеріях виявлені речовини, схожі на гормони, і специфічні високоафінні білкові рецептори для багатьох гормонів [22]. Усе більше вчених підкреслюють важливість хімічно опосередкованих міжклітинних взаємодій, одним з проявів яких є експериментально підтверджений ефект стимуляції вторинними метаболітами росту «повільних» культур й оживлення бактерій, які перебувають в НС [14, 23].

Одночасне використання інших лабораторних прийомів рекультивації з НС більшості штамів, якот: перенесення їх у багате живильне середовище, підвищення температури інкубації до 37 °C, короткочасний тепловий шок, опромінення слабкими дозами ультрафіолетових променів, поки не дало позитивних результатів.

Наукові публікації з обговорюваної теми цілком переконливо свідчать про те, що концепцію некультурабельного стану бактерій доцільно розглядати як перспективний напрямок у сучасній науці, що потребує подальших досліджень. НС є невід'ємною частиною екології бактерій, а виявлення механізмів і факторів індукції цього зворотного процесу має не тільки науково-теоретичну, але й величезну практичну значущість, відкрива-

ючи нові можливості в питаннях лікування і профілактики інфекційних хвороб, а також для з'ясування природи хвороб невідомої етіології.

Література

1. Романова Ю.М., Чегаева Е.В., Гинцбург А.Л. Некультивируемое состояние у патогенных бактерий: известные и возможные факторы индукции обратимого процесса // Молекул. генетика. – 1998. – № 3. – С. 3-8.
2. Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Цитокины – возможные активаторы роста патогенных бактерий // Вестн. РАМН. – 2000. – № 1. – С. 13-17.
3. Bogosian G., Bourneuf E.V. A matter of bacterial life and death // EMBO Reports. – 2001. – V. 2, N 9. – P. 770-774.
4. Colwell R.R., Brayton P.R., Grimes D.J. et al. Viable but non-culturable *Vibrio cholerae* and related pathogens in the environment: implications for release of genetically engineered microorganisms // Bio/Technology. – 1985. – V. 3. – P. 817-820.
5. Staley J.T., Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats // Annu. Rev. Microbiol. – 1985. – V. 39. – P. 321-346.
6. Amann R.L., Ludwig W., Schleifer K.H. Phylogenetic identification and in situ detection of individual microbial cells without cultivation // Microbiol. Rev. – 1995. – V. 59, N 1. – P. 143-169.
7. Joux F., Lebaron P., Trousseller M. Succession of cellular states in a *Salmonella typhimurium* population during starvation in artificial seawater microcosms // FEMS Microbiol. Ecol. – 1997. – V. 22. – P. 65-76.
8. Bloomfield S.F., Stewart G., Dodd C.E.R. et al. The viable but non-culturable phenomenon explained? // Microbiology. – 1998. – V. 144. – P. 1-3.
9. Lebaron P., Catala P., Pathuisot N. Effectiveness of SYTOX Green stain for bacterial viability assessment // Appl. Environ. Microbiol. – 1998. – V. 64. – P. 2697-2700.
10. Bogosian G., Morris P.J.L., O'Neil J.P. A mixed culture recovery method indicates that enteric bacteria do not enter the viable but nonculturable state. // Ibid. – 1998. – V. 64. – P. 1736-1742.
11. Oliver J.D., Nilsson L., Kjelleberg S. Formation of nonculturable cells of *Vibrio vulnificus* and its relationship to the starvation state // Ibid. – 1991. – V. 57. – P. 2640-2644.
12. Makino S.I., Kii T., Asakura H. et al. Does enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 enter the viable but nonculturable state in Salted Salmon Roe? // Ibid. – 2000. – V. 66. – P. 5536-5539.
13. Романова Ю.М., Кириллов М.Ю., Терехов А.А., Гинцбург А.Л. Идентификация генов, контролирующих переход бактерий *Salmonella typhimurium* в некультивируемое состояние // Генетика. – 1996. – Т. 32, № 9. – С. 1184-1190.
14. Shleeva M.O., Bagramyan K., Telkov M.V. et al. Formation and resuscitation of «non-culturable» cells of *Rhodococcus*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

rhodochrous and Mycobacterium tuberculosis in prolonged stationary phase // Microbiology. – 2002. – V. 148. – P. 1581-1591.

15. Chaveerach P., Huurne A.A.H.M., Lipman L.J.A., Knapen F. Survival and resuscitation of ten strains of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli under acid conditions // Appl. Environ. Microbiol. – 2003. – V. 69. – P. 711-714.

16. Горобец О.Б., Блинкова Л.П., Батуро А.П. Влияние микроводорослей на жизнеспособность микроорганизмов в естественной и искусственной среде обитания // Журн. микробиол. – 2001. – № 1. – С. 104-108.

17. Романова Ю.М., Алексеева Н.В., Гинцбург А.Л. Некультивируемое состояние у патогенных бактерий на модели Salmonella typhimurium: феномен и генетический контроль // Там же. – 1997. – № 4. – С. 35-41.

18. Chrisman M.F., Morgan R.W., Jacobson F.S., Ames B.H. Positive control of a regulon for defenses against oxidative stress and some heat-shock proteins in Salmonella typhimurium // Cell. – 1985. – V. 41. – P. 753-762.

19. Диденко Л.В., Константинова Н.Д., Романова Ю.М. и др. Ультраструктурная организация клеток Salmonella typhimurium при длительном голодании и переходе в некультивируемое состояние // Молекул. генетика. – 2000. – № 3. – С. 21-26.

20. Smith R.J., Newton A.T., Harwood C.R., Barer M.R. Active but nonculturable cells of Salmonella enterica serovar Typhimurium do not infect or colonize mice // Microbiology. – 2002. – V. 148. – P. 2717-2726.

21. Пушкарева В.И., Емельяненко Е.Н., Литвин В.Ю. и др. Патогенные листерии в почве и в ассоциации с водорослями: обратимый переход в некультивируемое состояние // Журн. микробиол. – 1997. – № 3. – С. 3-6.

22. Mukamolova G.V., Kaprelyants A.S., Young D.I. et al. A bacterial cytokine // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – V. 95. – P. 8916-8921.

23. Bruns A., Nubel U., Cypionka H., Overmann J. Effect of signal compounds and incubation conditions on the culturability of freshwater bacterioplankton // Appl. Envir. Microbiol. – 2003. – V. 69. – P. 1980-1989.

NONCULTURABLE STATE OF ASPERGILLUS GENIC BACTERIA: THEORETICAL ASPECTS AND A PROBLEM AND ITS PRACTICAL SIGNIFICANCE

Yu.L. Voliansky

SUMMARY. The results of some works, devoted to research of a phenomenon of nonculturable bacteria state, their biological properties, influence of an environment on an induction of such state and the factors recovering vegetative conditions of a bacterial cell, are considered in the review. Among the variety of methodological and conceptual approaches to the given problem, the priority of ecological aspects is obvious in modern medical bacteriology and infectology.

© Колектив авторів, 2004

УДК 616.36-002-06:616.61-008.64]-08-036.869

**Д.Є. Телегін, П.С. Кондрат, Р.Ю. Грицко, С.В. Антоненко, Т.М. Абрагамович,
І.Б. Тичка, М.Г. Люльчук, О.М. Кравченко, Р.Б. Савронь, О.В. Ворожбит,
І.Д. Бойків**

КЛІНІЧНІ ФОРМИ ТА НАСЛІДКИ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, КОРИГОВАНОЮ СЕАНСАМИ ГЕМОДІАЛІЗУ

Національний медичний університет ім. Данила Галицького (м. Львів),
Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України (м. Київ),
Львівська обласна клінічна лікарня

Шляхом скринінгового серологічного обстеження 186 хворих на хронічний гломерулонефрит у термінальній стадії ХНН встановили, що 39,8 % пацієнтів діалізної популяції інфіковані вірусами

гепатиту В, С або їх поєднанням. Частота гострих і хронічних форм ГВ у цій категорії хворих становить 21,5 %. Частота HCVAb-серопозитивних осіб – 18,3 %, з них 71,0 % – хворі на гострий або хроніч-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ний ГС. Інфікованість зростає пропорційно до термінів перебування пацієнтів на гемодіалізі. Висвітлено особливості клінічного перебігу вірусних гепатитів у таких хворих.

Прогрес у галузі екстракорпоральних методів лікування дозволяє значно продовжити життя хворих з хронічною нирковою недостатністю (ХНН). Прямо пропорційно до тривалості замісної терапії гемодіалізом зростає ризик зараження цих хворих вірусами гепатитів з парентеральним шляхом передачі. Сучасні можливості профілактики: плановий серологічний моніторинг, щеплення, використання рекомбінантного еритропоєтину як альтернативи гемотранфузіям – не дозволяють істотно знизити нозокоміальну передачу вірусів гепатиту В (HBV), С (HCV) та D (HDV). В Україні частота виявлення антитіл до HCV (HCVAb) серед пацієнтів відділень гемодіалізу сягає 27,5 % [1]. Клінічні варіанти перебігу вірусних гепатитів у хворих на ХНН досліджено недостатньо, загальні принципи діагностики та лікування перебувають на стадії опрацювання. Саме тому провідними світовими та вітчизняними науковими форумами вивчення перебігу та лікування вірусних гепатитів у спеціальних групах населення, зокрема у хворих на захворювання нирок і після трансплантації органів, проголошено одним з пріоритетних напрямків досліджень [2, 3]. Метою дослідження було вивчення особливостей клінічного перебігу та віддалених наслідків вірусних гепатитів з парентеральним шляхом передачі у хворих у термінальній стадії хронічної ниркової недостатності, що отримують замісну терапію сеансами гемодіалізу.

Матеріали і методи

Протягом чотирьох років (2000-2003 рр.) проводили скринінгове серологічне обстеження на присутність маркерів гепатитів В і С у 186 хворих на хронічний гломерулонефрит у термінальній стадії ХНН, які перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у відділенні гемодіалізу. Середньорічна кількість пацієнтів, які отримували замісну терапію протягом 2000-2003 рр., досягала $98,7 \pm 1,2$. Щороку склад діалізної популяції хворих оновлювався на $(32,7 \pm 0,5)$ осіб. Серологічний моніторинг здійснювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) зразків крові при госпіталізації та в динаміці замісної терапії. Використовували діагностичні тест-системи виробництва НВО «Диагностические системы» (Нижній Новгород, Росія) та «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія). Оцінювали строки та напруженість гуморальної імунної відповіді на сумарний комплекс основних антигенів HCV

(cor₂₂-, NS₃-, NS₄-, NS₅-) за індексом інтенсивності (Ii) оптичної густини зразка при спектрофотометрії результатів ІФА [4]. У серопозитивних хворих оцінювали активність інфекційного процесу за ступенем віремії та за інтенсивністю цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів. Віремію констатували у полімеразній ланцюговій реакції (PCR), всі етапи якої: виділення нуклеїнових кислот, їх ампліфікацію та облік результатів – здійснювали відповідно до протоколів виробника тест – систем («АмплиСенс HCV-240/ВКО-440», «АмплиСенс HBV», Росія). Усім пацієнтам виконували рутинні лабораторні обстеження, передбачені протоколами ведення хворих на вірусні гепатити та хворих з патологією нирок. Протягом 2000-2003 рр. у 38 пацієнтів гепатити В/С діагностовано на стадії гострого вірусного гепатиту. Ці особи склали основну групу вивчення, в яку увійшли: гепатит В – 21 особа, гепатит С – 5 осіб, гепатит мікст-етіології (В+С) – 12 осіб. Ми свідомо відмовились від формування моноетіологічних досліджуваних груп, репрезентативність яких була би сумнівною в разі об'єднання гострих і хронічних форм вірусних гепатитів або через надмірну розпорошеність хворих по малочисельних групах. Адже предметом дослідження були не окремі етіологічні форми гепатитів, а особливості перебігу гострого інфекційного процесу із синдромом гепатиту на тлі ХНН. Коректність дослідження забезпечувалась формуванням контрольної групи з 50 хворих на гострі вірусні гепатити аналогічної етіологічної структури (гепатит В – 27 осіб, гепатит С – 8, гепатит мікст В+С – 15 хворих) без супутньої ниркової та будь-якої іншої патології. При порівняльному аналізі брали до уваги клінічну та біохімічну активність гострого інфекційного процесу, частоту хронізації гепатиту у термін 24 тижні. Усі пацієнти спостерігались протягом 36 місяців, що дозволило вивчити не тільки особливості гострого періоду хвороби, але й віддалені наслідки HBV-, HCV-інфекції при хронічній нирковій недостатності.

Результати досліджень та їх обговорення

Серопозитивними щодо гепатитів В та/або С були 39,8 % хворих відділення хронічного гемодіалізу. Інфікованість HBV складає 21,5 %. Контакт з HCV мали 18,3 % обстежених, у тому числі 10,0 % у вигляді поєднаних В+С форм. Такий варіант мікст-інфекції в етіологічній структурі вірусних гепатитів у хворих діалізної популяції трапляється у 2 рази частіше, ніж у хворих без супутньої патології (10,0 проти 4,8 %, $P < 0,05$). Інший варіант гепатиту подвійної етіології – HBV+HDV. Гепатит D, як відомо з попередніх досліджень, буває у 16,0 % діалітичних хворих [5]. За декілька років це число може суттєво збільшитись, якщо не вжити заходів щодо основних шляхів циркуляції збудника в даній популяції хворих.

Порівнювати поширеність гепатитів В, С, D за результатами серомоніторингу не завжди коректно, оскільки наявність HBsAg є ознакою персистуючої HBV-інфекції (реплікативного або інтегративного типу), а присутність HCVAb та HDVAb може свідчити не тільки про персистуючу, але й про перенесену HCV-, HDV-інфекцію. Виходячи із статистичних даних про частоту хронізації гострого гепатиту С [2], можна було передбачати, що у 70-85 % з числа HCVAb-серопозитивних осіб триває персистенція HCV-інфекції. Проведені дослідження з встановленням характеру клініко-лабораторних змін, визначенням реплікативної активності вірусу HCV показали, що реальна частота хронічного гепатиту С не відрізняється від передбачуваної і складає 71,0 % з числа обстежених у PCR серопозитивних осіб. Реплікативні форми хронічного гепатиту В (HBeAg+ та/або HBV-DNA+) мали місце у 63,0 % хворих від числа пацієнтів з хронічною HBV-інфекцією.

Серед хворих зі стажем гемодіалізу понад 12 міс. частота виявлення маркерів вірусних гепатитів є більшою (38,0 %), ніж у пацієнтів з невеликими (до 12 міс.) термінами замісної терапії (20,0 %, $P < 0,05$), що збігається з даними інших досліджень [6]. Показовим, на нашу думку, є те, що лише 10,5 % пацієнтів відділення гемодіалізу з підтвердженням ХГВ змогли вказати на перенесений в анамнезі гострий гепатит або хоча б епізод жовтяниці. Цей факт дозволяє припустити високу частоту хронізації безжовтяничних форм гепатиту В у цій категорії пацієнтів. Подальші спостереження засвідчили, що у хворих з ХНН гострі вірусні гепатити частіше перебігають субклінічно, ніж у пацієнтів без супутньої патології (15,8 проти 6,0 %, $P < 0,05$). Ця різниця статистично достовірна і значною мірою зумовлена відмінностями у перебігу саме гепатиту В. Нечисленні випадки гострого гепатиту С в обох групах характеризувались однаково легким перебігом. Статистично достовірної різниці у перебігу моноетіологічного гепатиту В та гепатиту мікст-етіології в досліджуваній та контрольній групах теж не встановлено.

Слід відзначити, що навіть у випадках маніфестних форм гострих вірусних гепатитів їх діагностика часто ускладнюється стертістю продромального періоду та бідністю суб'єктивних ознак недуги. Така особливість пов'язана з тим, що інфекційний процес розвивається на тлі вже існуючих суб'єктивних, а деколи й об'єктивних, змін стану хворого зі скаргами, що зумовлені хронічною нирковою недостатністю. Наприклад, такі

перші симптоми вірусного гепатиту, як втрата апетиту, загальна слабкість, нудота з блювотою, пронос, підвищення температури тіла часто притаманні уремічній інтоксикації і нерідко маскуються нею. Водно-електролітні розлади викликають біль у м'язах, на тлі якого може залишитись непоміченим артралгічний синдром дожовтяничного періоду. Клінічні ознаки холестатичного синдрому при гепатиті В можуть маскуватися притаманними хворим з ХНН жовтуватим відтінком шкіри та свербінням внаслідок затримки урохромів та уремії. У деяких хворих порушення пігментного обміну було зумовлено пригніченням функції наднирників, у тому числі внаслідок тривалої терапії глюкокортикостероїдами. У таких випадках темно-буре забарвлення шкіри відкритих частин тіла як ознака Аддісонової хвороби, як правило, не викликала складностей дифдіагностики з іктеричністю, притаманною вірусним гепатитам.

При маніфестних формах гепатиту В у пацієнтів відділення гемодіалізу домінуючим синдромом був холестатичний – 71,4 % осіб. У контрольній групі частота холестатичних форм гепатиту В менша (33,3 %, $P < 0,05$). Особливістю холестази у хворих з ХНН було переважання суб'єктивних ознак над ступенем порушення пігментного обміну: рівень гіпербілірубінемії у досліджуваній групі порівняно з контрольною був невисокий – ($116,9 \pm 23,7$) проти ($269,3 \pm 20,9$) мкмоль/л ($P < 0,05$), натомість свербіж шкіри часто був основною скаргою хворих. Визначальною біохімічною ознакою холестази було підвищення активності γ -глутамілтранспептидази (γ -GTP) у 10-20 разів, меншою мірою – лужної фосфатази. Яскравість цитолітичного синдрому (активність АлАТ) в порівнюваних групах відрізнялась неістотно – ($12,5 \pm 0,8$) проти ($15,3 \pm 1,0$) ммоль/(л·год) ($P > 0,05$). Порівняти ступінь порушення білковосинтетичної функції печінки у двох групах пацієнтів було складно у зв'язку з тим, що диспротеїнемічні зміни у хворих з ХНН патогенетично детерміновані основним захворюванням, а показники коагулограми в них звичайно знижені внаслідок антикоагуляційної терапії, необхідної для виконання сеансів гемодіалізу. Поряд з тим, що гострий гепатит в досліджуваній групі частіше мав субклінічний або середньотяжкий перебіг, 4 випадки гострого гепатиту на тлі ХНН закінчились летально. Причина смерті – декомпенсація ниркової недостатності частіше на тлі компенсованої печінкової недостатності з приєднанням в одному з випадків двобічної пневмонії та токсичного епідермолізу. Летальних ви-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

падків у контрольній групі не було. Подібні особливості перебігу гострого гепатиту у діалізних хворих описують й інші автори [7].

У більшості випадків гострого гепатиту діагноз встановлювався на підставі клініко-біохімічних змін, а етіологічне підтвердження діагнозу здійснювалось вже на наступних етапах обстеження хворих. Так, при гострому ГС на момент госпіталізації та встановлення синдромального діагнозу (гострий гепатит) первинне серологічне обстеження, як правило, не виявляло HCVAb, які знаходили пізніше. Це дало можливість порівняти терміни та інтенсивність гуморальної імунної відповіді до основних антигенів HCV у пацієнтів досліджуваної та контрольної груп. Помічено, що антитіла до антигенних детермінант HCV у діалізній популяції з'являлись пізніше – (42 ± 7) днів, ніж у групі порівняння (19 ± 8) , і їх концентрація була нижчою $(1,36 \pm 0,43)$ проти $2,14 \pm 0,37$). Висока частота субклінічних форм і пізня поява специфічних антитіл суттєво ускладнюють діагностику гострих форм ГС [8, 9]. Тому зрозуміло, що кількість таких спостережень завжди невисока, а виділення у цій категорії осіб нових підгруп з різними варіантами імунної відповіді зумовлює додаткове розпорошення випадків, значне зменшення їх кількості в окремих підгрупах. За таких умов навіть закономірні особливості можуть не сягати статистичної достовірності, проявляючи лише певні тенденції. Виявлені відмінності, на нашу думку, доводять перспективність подальшого вивчення характеру імунної відповіді на антигени HCV та зв'язку цих змін з клінічним перебігом ГС у термінальній стадії ХНН.

При вивченні циклічності гострого інфекційного процесу враховували наступні показники: тривалість біохімічних змін (збереження гіперферментемії, гіпербілірубінемії у термін 8 тиж.), тривалість віремії (HBV-DNA, HCV-RNA або відсутність HBeAg-HBeAb сероконверсії протягом 12 тиж.), наявність загострень і рецидивів. Відповідно до виявлених змін виділяли циклічний та затяжний перебіг. Частота затяжного перебігу гепатитів В, С та мікст-етіології серед хворих з ХНН становила відповідно 70,0, 85,7, 75,0 % (разом 76,3 %), а у пацієнтів без супутньої патології – 11,0, 75,0, 80,0 % (разом 42,0 %, $P < 0,05$). Як видно, найчастіше прогресивний перебіг притаманний ГС без достовірної статистичної різниці у дослідній та контрольній групах, натомість затяжний перебіг ГВ у хворих відділення гемодіалізу спостерігається достовірно частіше, ніж у контрольній групі.

У термін 24 тиж. гострого гепатиту (формальна ознака переходу хвороби у хронічну форму) персистенція HBV-, HCV-вірусної інфекції спостерігалась у 57,9 % хворих досліджуваної групи. У контрольній групі – у 22,0 % осіб. Об'єктивними критеріями хронізації інфекційного процесу були: серологічні та вірусологічні ознаки віремії (HBeAg, HBV-DNA, HCV-RNA), біохімічні ознаки цитолітичного та холестатичного синдромів; суб'єктивними ознаками в цей період найчастіше були астено-вегетативний та гепатолієнальний синдроми. Найвища частота розвитку хронічних форм спостерігалась при гепатиті HCV-етіології: 80,0 % у досліджуваних та 50,0 % у контрольній групі; при ГВ – 52,4 та 3,7 % відповідно, при мікст-інфекції – 58,3 та 40,0 %. Зіставляючи особливості перебігу ГВ в період розпалу та через 24 тиж., спостерігаємо закономірну зворотну залежність між ступенем тяжкості та частотою хронізації: у групі хворих з меншою частотою маніфестних і тяжких форм гепатиту спостерігається більша частота хронізації інфекційного процесу.

Віддалені наслідки гепатитів В та С (через 36 міс.) у хворих з ХНН були представлені переважно хронічним гепатитом прогресивного перебігу (20 осіб). Ще у двох хворих з досліджуваної групи в цей час було констатовано цироз печінки з портальною гіпертензією та швидкою декомпенсацією патологічного процесу. У 9 пацієнтів із сформованим хронічним гепатитом через 36 міс. хвороба мала прогресивний середньотяжкий перебіг, а у 2 хворих з'явилися позапечінкові ускладнення (васкуліт).

Привертає увагу той факт, що в досліджуваній групі серед віддалених наслідків не спостерігалось позапечінкових проявів HBV-, HCV-інфекції. Жодний з відомих варіантів позапечінкових проявів (пізня шкірна порфірія, криоглобулінемія, васкуліт, сухий кератокон'юнктивіт та ін.) нам не вдалось виявити і серед тих пацієнтів відділення гемодіалізу, в яких HBV-, HCV-інфекція діагностована вже на стадії хронічного гепатиту. З іншого боку, не завжди можна бути впевненим, що власне хронічний гломерулонефрит, з приводу якого хворі отримували сеанси гемодіалізу, не є наслідком персистуючої HBV-, HCV-вірусної інфекції та її основним позапечінковим проявом. Водночас у хворих на хронічні гепатити В або С без супутньої патології, що спостерігались нами в аналогічний період, ті чи інші позапечінкові прояви (пізня шкірна порфірія, васкуліт, автоімунний

тиреоїдит, криоглобулінемія) траплялись у 7 % пацієнтів. Низька частота позапечінкових проявів у хворих з ХНН, можливо, зумовлена такими змінами в їх імунній системі, що блокують основні механізми розвитку цих здебільшого імуноопосередкованих ускладнень: порушення сенсibiliзації цитотоксичних лімфоцитів, низький титр та/або інша спрямованість автоантитіл, криоглобулінів, толерантність клітин-мішеней до циркулюючих імунних комплексів. І, хоча питання участі факторів імунітету в патогенезі вірусних гепатитів у хворих на ХНН досліджено мало, все ж відомо, що за умов уремії знижуються хемотаксис і фагоцитарна активність лейкоцитів, спотворюються реакції гуморального імунітету, змінюються реакції гіперчутливості сповільненого типу [10]. Детальніші механізми імунопатогенезу вірусних гепатитів при ХНН можуть бути предметом подальших досліджень.

Висновки

1. 39,8 % хворих діалізної популяції інфіковані вірусами гепатиту В, С або їх поєднанням. Частота гострих і хронічних форм ГВ у цій категорії пацієнтів становить 21,5 %. Частота HCVAb-серопозитивних осіб – 18,3 %, з них 71,0 % – хворі на гострий або хронічний ГС. Інфікованість зростає пропорційно до термінів перебування пацієнтів на гемодіалізі. Часті поєднання гепатитів В+С і В+D та переважно субклінічний перебіг недуги.

2. Гострі гепатити В і С на тлі ХНН, кориговані сеансами гемодіалізу, характеризуються затяжним перебігом з високою частотою хронізації – 57,9 %. З віддалених наслідків гострих гепатитів у цих хворих найчастіше риваються холестатичні форми хронічного гепатиту з переходом у цироз печінки без ознак позапечінкових проявів HBV-, HCV-інфекції.

3. Опорні клінічні симптоми та суб'єктивні ознаки вірусних гепатитів у таких осіб часто маскуються змінами, зумовленими хронічним порушенням функції нирок. Покращити якість і своєчасність діагностики вірусних гепатитів у пацієнтів відділень гемодіалізу можна, здійснюючи систематичний серомоніторинг і контролюючи активність АлАТ в динаміці замісної терапії.

4. У силу особливостей імунного статусу таких людей слід мати на увазі, що одноразовий негативний результат обстеження на маркери гепатитів не дозволяє виключити гострої або персистуючої інфекційної патології: гуморальна відповідь у діал-

ізних хворих характеризується пізніми термінами та низькою напруженістю специфічних реакцій.

Література

1. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А., Шагинян В.Р. Гепатит С: сероепідеміологічне вивчення розповсюдження // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матер. VI з'їзду інфекціоністів України (25-27.09.2002 р., Одеса). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 400-401.
2. James L., Boyer M., Eugene B. et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C // *Hepatology*. – 2002. – N 5. – P. 1235-1242.
3. Franchis de R., Hadengue A., Lau G. et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B // *J. Hepatology*. – 2003. – N 39. – P. S3-S25.
4. Телегін Д.Є., Герасун Б.А., Ворожбит О.Б., Герасун О.Б. Гуморальна імунна відповідь до структурних та неструктурних білків вірусу гепатиту С при різних варіантах активності інфекційного процесу // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Київ: ДІА, 2001. – С. 141-145.
5. Telehin D., Gerasun B., Gritcko R. The epidemiological aspects of delta infection in western region of Ukraine // *Falk Symposium, Liver Cirrhosis and its Development*. – Basel, Acad. Publishers, 1999. – P. 83.
6. Hinrichsen, H., Leimenstoll G. et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients // *Gut*. – 2002. – V 51, N3. – P. 429-433.
7. Fabrizi F., Poordad F., Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease // *Hepatology*. – 2002. – N 36. – P. 3-10.
8. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 424 с.
9. Николаева Л.И., Оленина Л.В., Колесанова Е.Ф. Иммуноцитет при разных формах гепатита С // *www. ibmh. msk. su/hepatitis/*, 2001.
10. Борисов И.А. Хроническая почечная недостаточность // *В мире лекарств*. – 1999. – № 1. – С. 22-27.

CLINICAL FORMS AND CONSEQUENCES OF HEPATITIS IN PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY CORRECTED BY HEMODIALYSIS

D.Ye. Telehin, P.S. Kondrat, R.Yu. Hrytsko, S.V. Antonenko, T.M. Abrahamovych, I.B. Tychka, M.H. Liulchuk, O.M. Kravchenko, R.B. Savron, O.V. Vorozhbyt, I.D. Boykiv
SUMMARY. By means of screening serological investigation 186 patients with chronic

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

glomerulonephritis in terminal stage of chronic renal insufficiency it was revealed that 39,8 % patients of dialysis population were infected by hepatitis B, C, virus or their combination. The frequency of acute and chronic forms of hepatitis B in this group of patients was 21,5 %. The

frequency of HCV Ab-seropositive patients was 18,3 %. Among them 71,0 % were patients with acute or chronic hepatitis C. The level of infection increases proportionally to the terms of hemodialysis. The article describes the peculiarities of clinical course of virus hepatitis in such patients.

© Бондаренко А.М., 2004

УДК 616.89.008.441.13+615.015+616.15:616.36-002

А.М. Бондаренко

ВПЛИВ АБСТИНЕНЦІЇ НА ЕФЕКТОРНУ ЛАНКУ СИСТЕМИ АДАПТАЦІЇ У НАРКОЗАЛЕЖНИХ ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

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

У роботі наведено дані про вплив абстиненції на динаміку рівня кортизолу в крові наркозалежних хворих на парентеральні вірусні гепатити. Показано негативний вплив абстиненції на ефекторну ланку систем адаптації у таких осіб.

Сьогодні в усьому світі відзначається неухильний ріст числа осіб, які парентерально вживають наркотики [1, 2]. Наркоманія стала надзвичайно складною не тільки соціальною, але й медичною проблемою. Провідною ланкою, що визначає ступінь і глибину наркотичної метаболічної та психічної залежності, у наркоспоживачів є абстинентний синдром [3, 4]. Відомо, що абстиненція впливає на регуляторну активність усіх систем організму. У першу чергу, це стосується тих функціональних систем і морфологічних структур, на які наркотики впливають безпосередньо, а саме нейрогуморальної ланки регуляції гомеостазу, що включає гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову, симпатoadреналову та антистресові системи [5]. Дійсно, порушуючи роботу провідних регуляторних систем, абстиненція впливає на патогенез і клініку інтеркурентних захворювань у наркозалежних хворих [4]. Абстиненція нерідко веде до імунodefіциту та септичних ускладнень, судинних і вегетативних кризів, що можуть призвести навіть до загибелі хворого [4].

Маркерними інфекціями наркоманії вже стали вірусні гепатити (ВГ) і ВІЛ-інфекція, а в структурі захворюваності парентеральними ВГ наркоспоживачів

становлять вже більше 60 % [1, 6]. Більшість дослідників відзначає, що наркотики мають істотний і безсумнівний вплив на патогенез і клініку ВГ у парентеральних наркоманів, пов'язуючи хвилеподібність, тривалість і тяжкий перебіг гепатитів з токсичністю наркотиків [7, 8]. Однак, незважаючи на провідну роль абстиненції в патогенезі наркоманії, роботи, в яких наведений її вплив на перебіг ВГ, поодинокі [6, 9], а механізми цього впливу взагалі не вивчені. Тому метою дослідження було вивчення впливу абстинентного синдрому у наркоспоживачів з ВГ на активність ефекторної ланки антистресової системи макроорганізму – глюкокортикоїдну активність надниркових залоз, що визначає в цілому сумарну спрямованість і ступінь компенсаторних захисних реакцій макроорганізму у відповідь на вірусну та фармакологічну інвазію та метаболічну залежність.

Матеріали і методи

Обстежено 40 пацієнтів з опійною наркозалежністю та абстинентним синдромом, без клініко-біохімічних ознак гострого чи загострення хронічного ВГ, 22 хворих, що вживають опіати, з тяжким ступенем парентеральних вірусних мікст-гепатитів (В+С, В+D, В+С+D) та 25 клінічно здорових донорів. У 10 осіб з групи хворих на ВГ в гострому періоді недуги розвинулася абстиненція (основна група), а в 12 – перебіг ВГ не ускладнювався абстиненцією (контрольна група). Додаткову контрольну групу склали 15 хворих на хронічний ГС з легким

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

та середнім ступенем тяжкості, які не вживали наркотиків. Всі обстежені – чоловіки віком від 17 до 36 років. Усі групи були репрезентативні за основними параметрами. Більше 95 % пацієнтів вживали сурогати опію, добова доза яких коливалася від 0,5 до 15-25 мл. Тривалість вживання опіатів становила від 3-6 міс. до 10-15 років. Наркоспоживачі з ВГ у зв'язку із загрозою розвитку печінкової енцефалопатії в розпал клінічних проявів гепатиту та абстиненції, а також у стадії ранньої реконвалесценції ВГ і після припинення абстиненції одержували глюкокортикоїди. В основній групі 3 хворих померло.

Визначали рівень кортизолу в крові методом імуноферментного аналізу (набори фірми «Хема-Медика», Росія) на автоматичному ридері «Hu-man» (Німеччина). З огляду на максимальну інтенсивність секреції глюкокортикоїдів у кров у ранкові години [10], кров відбирали о 7-й год ранку. Проведено динамічне дослідження – до розвитку абстинентного синдрому, на максимумі клінічних проявів абстиненції і після її припинення. Сироватку крові хворих відбирали протягом 1 год після її забору і заморожували при температурі мінус 27°C. Термін збереження зразків не перевищував 2 міс. Отримані дані оброблені за допомогою методів варіаційної математичної статистики, у тому числі з використанням методів для малих вибірок [11]. При аналізі враховували індивідуальні та середні динамічні показники рівня кортизолу в окремих хворих. Для обробки використані пакети програм MS Excel (MS Office 2000) і Statgraphics.

Результати досліджень та їх обговорення

Клінічний досвід показав, що абстиненція впливає на перебіг і вислід ВГ у наркозалежних хворих, уможливаючи розвиток печінкової енцефалопатії й коми [6, 9]. Тому вивчення динаміки глюкокортикоїдної активності надниркових залоз було проведено саме у наркоспоживачів з тяжким ступенем парентеральних ВГ. Цьому сприяв і той факт, що в цій групі хворих у гострий період ВГ нерідко використовують глюкокортикоїди, що безпосередньо діють на провідні ланки патогенезу ВГ і підвищують резервні можливості систем адаптації. Зва-

жаючи на те, що при будь-якому порушенні гомеостазу, у тому числі і при ВГ, відбувається активація ефektorних ланок систем адаптації, а при тяжкому ступені захворювань нерідко відбувається зрив компенсаторних реакцій, додатково вивчали динаміку рівня кортизолу в крові хворих з опійною наркоманією та абстиненцією без клініко-біохімічних ознак гострого чи загострення хронічного ВГ. Отримані дані наведено в таблиці 1.

На тлі абстиненції у наркозалежних хворих з ВГ та осіб без клініко-біохімічних ознак гепатиту підвищується рівень кортизолу, перевищуючи значення у здорових осіб більше ніж у 2-3 рази, залежно від стадії абстинентного синдрому. Так, до розвитку абстиненції в обох групах рівень кортизолу перевищував показники у донорів в 2 рази, але достовірних відмінностей між групами не було. Відзначено достовірне підвищення рівня кортизолу на максимумі клінічних проявів абстиненції в обох групах і його зниження після припинення абстиненції. Однак треба зауважити, що в групі хворих з ВГ у період розпалу хвороби і на максимумі проявів абстинентного синдрому рівень кортизолу в крові був суттєво нижчим, ніж у групі пацієнтів без ознак гепатиту. Необхідно відзначити, що після припинення абстиненції вірогідних відмінностей у групах не виявлено, однак рівень кортизолу в цій стадії залишався підвищеним порівняно зі здоровими особами в 1,4-1,5 рази.

Варто наголосити, що до розвитку абстинентного синдрому, на тлі його клінічних проявів і після припинення абстиненції як у групі хворих на ВГ, так і у наркозалежних пацієнтів без ознак гепатиту рівень кортизолу достовірно перевищував значення у здорових осіб.

Наступним етапом досліджень було порівняння динаміки рівня кортизолу в групі хворих, у яких ВГ перебігав на тлі абстиненції, та у групі наркоспоживачів з ВГ без абстинентного синдрому (табл. 2). Па-

Таблиця 1

Рівень кортизолу в сироватці крові опійних наркоманів з абстинентним синдромом, нмоль/л ($M \pm 2\sigma$)

Група	Етапи абстинентного синдрому		
	До розвитку абстиненції	Розпал абстиненції	Ремісія
Наркозалежні хворі без ознак ВГ	609,90 $\pm$ 76,15*	838,64 $\pm$ 42,94*,**	385,90 $\pm$ 87,43***
Хворі на тяжкі ВГ з абстинентним синдромом	526,15 $\pm$ 117,34*	638,92 $\pm$ 111,25*,***,***	420,51 $\pm$ 93,55***
Клінічно здорові особи	277,74 $\pm$ 61,19		

Примітки: * – достовірна різниця порівняно зі здоровими особами ($P < 0,05$);

** – між значеннями в рядку ($P < 0,05$);

*** – між значеннями в колонці ($P < 0,05$). Межі фізіологічної норми рівня кортизолу в крові, за даними виробника ІФА-наборів фірми «Хема-Медика», 140-600 нмоль/л.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Рівень кортизолу в сироватці крові у хворих на ВГ, які вживали наркотики ($M \pm 2\sigma$)

Група		Рівень кортизолу, нмоль/л		
		До застосування гормонів (гострий період)	На фоні гормонотерапії (гострий період)	Після гормонотерапії (реконвалесценція)
Нарко-залежні особи	з абстинентним синдромом	526,15 $\pm$ 117,34*	638,92 $\pm$ 111,25***	420,51 $\pm$ 93,55*,***
	без абстинентного синдрому	535,11 $\pm$ 106,93*,**	285,00 $\pm$ 72,14**,***	615,43 $\pm$ 119,32*,***,***
		Період реактивації ВГ		Реконвалесценція ВГ
Хворі на ХГС, які не вживали наркотиків		206,53 $\pm$ 85,83		344,61 $\pm$ 94,33*,**
Клінічно здорові особи		277,74 $\pm$ 61,19		

Примітки: * – достовірна різниця між значеннями у донорів і хворих на ВГ ($P < 0,05$);

** – між показниками в рядку ($P < 0,05$);

*** – між показниками в колонці ($P < 0,05$).

цієнти основної та контрольної групи одержували глюкокортикоїди. Розвиток абстинентного синдрому в основній групі відповідав гострому періоду ВГ, а період ранньої реконвалесценції – часу припинення абстинентного синдрому. Тому й збігаються показники основної групи в обох таблицях.

Як в основній, так і в контрольній групах рівень кортизолу суттєво змінювався залежно від періоду ВГ і достовірно перевищував показники здорових осіб. Цікавим виявився той факт, що в наркозалежних хворих на ВГ без ознак абстиненції на тлі терапії глюкокортикоїдами рівень кортизолу нормалізувався і був у 2 рази нижчим від показників основної групи. Крім цього, в період реконвалесценції у контрольній групі рівень кортизолу знову підвищувався, перевищуючи показники гострого періоду і значення в основній групі (у період після припинення абстиненції). У групі хворих на хронічний ГС, які не вживали наркотиків, спостерігалася картина, подібна динаміці рівня кортизолу в контрольній групі. Однак необхідно зазначити, що вірогідної відмінності показників у групі хворих на хронічний ГС від рівня кортизолу у здорових осіб не було.

Слід зазначити, що у 3 хворих основної групи, незважаючи на проведення інтенсивної і моделювальної терапії, розвинулася печінкова кома, яка закінчилася смертю. У цих пацієнтів, навіть на тлі високих доз глюкокортикоїдів, рівень кортизолу в крові на початку гормональної терапії залишався підвищеним, досягаючи 600–610 нмоль/л. Потім він поступово знижувався і вже при розвитку коми досягав нормальних показників. Перед смертю в одній особи відбувся викид кортизолу в кров і його рівень перевищував 1100 нмоль/л.

Треба вказати, що таке підвищення не було пов'язане з проведенням реанімаційних заходів, у комплекс яких входило введення високих доз гідрокортизону, а також з можливою помилкою аналізу (зразок сироватки був досліджений знову в тест-системі іншої серії і показники кортизолу практично не змінилися).

Аналіз клінічних даних показав, що наявність абстиненції вже в період реконвалесценції, на тлі східчастого зниження дози глюкокортикоїдів сприяла розвитку синдрому гормональної відміни. Крім цього необхідно відзначити, що призначення глюкокортикоїдів пом'якшувало клінічні прояви абстинентного синдрому та скорочувало час його припинення. Варто вказати й на те, що використання з замісною метою (замість сурогатів опію) трамадолу як парентерально, так і всередину в дозах, що не перевищують максимально припустимі [12], приводило до швидкого припинення абстиненції. Однак слід зауважити, що зниження фізичної залежності у деяких хворих при використанні трамадолу може супроводжуватися підвищенням психологічної залежності від опіатів, а для припинення абстиненції доза цього препарату повинна бути індивідуальною.

При аналізі отриманих даних стає очевидним, що абстиненція негативно впливає на патогенез ВГ у наркозалежних пацієнтів. У даному випадку це твердження вже базується не тільки на клінічних спостереженнях, а підтверджено даними про вплив абстинентного синдрому на ефекторну ланку системи адаптації. В опійних наркоспоживачів формується жорстка метаболічна залежність від наркотику. У випадку його скасування відбувається зрив регуляції гомеостазу, провідною ланкою яко-

го стали опіати, а наслідком є надмірна активація систем адаптації [4]. Абстиненція призводить до додаткової значної активації глюкокортикоїдної активності надниркових залоз і напруження адаптивних реакцій. Подібна картина відзначається і при ВГ у наркоспоживачів. При розвитку абстиненції на тлі ВГ в осіб, які вживають опіати, сумація активізувальної дії патологічного процесу при ВГ та абстиненції може призвести до надмірної активації системи адаптації, наслідком чого може бути зрив пристосувальних реакцій і система функціонуватиме в стані субкомпенсації або може відбутися декомпенсація з наступним летальним вислідом. Фактичний матеріал, наведений вище, практично цілком це підтверджує, а отримані дані не суперечать основним механізмам діяльності функціональних систем макроорганізму і в першу чергу нейроендокринної [4, 5].

Відсутність достовірної різниці між показниками рівня кортизолу до розвитку абстиненції в групі наркоспоживачів з ВГ і у хворих без ознак гепатиту цілком логічна з огляду на неспецифічність реакцій адаптації. Активацію ефекторної ланки систем адаптації можна пояснити в одному випадку – розвитком патологічного процесу, викликаного вірусами парентеральних гепатитів, у другому – регулярним введенням наркотиків та їх токсичним і медіаторним впливом на органи й системи макроорганізму, що формує стан хронічного стресу, але ще не викликає декомпенсацію адаптивних систем. Можливо, у цьому випадку розвивається субкомпенсація, що не проявляється клінічно і на гормональному рівні регуляції.

Нижчі показники глюкокортикоїдної активності надниркових залоз у розпал абстиненції у хворих на ВГ порівняно з пацієнтами без ознак гепатиту радше пов'язані з тим, що при ВГ абстиненція призводить до додаткової активації антистресових систем, що вже до цього на тлі ВГ тяжкого ступеня і регулярного токсичного впливу наркотиків перебувала на межі резервних можливостей. Тож додаткова і сильна активація, пов'язана з абстиненцією, привела ефекторну ланку адаптивних систем у стан субкомпенсації. Дійсно, це пояснює негативний вплив абстиненції на перебіг ВГ, тому що зниження активності та резервних можливостей адаптивних реакцій завжди пов'язане з ускладненням різних патологічних процесів, а декомпенсація може призвести до летального вислуду [5]. Можливо, зіграло роль і те, що у розпал абстиненції пацієнти з ВГ одержували глюкокортикоїди, застосування яких, як

правило, веде до зниження синтезу ендogenous глюкортикоїдів [10]. Підтвердженням цьому може бути нормалізація підвищеного рівня кортизолу після застосування глюкортикоїдів у наркоспоживачів у розпал ВГ, в яких недуга перебігала без ознак абстиненції. У цьому випадку зниження рівня кортизолу на тлі клінічного поліпшення не пов'язане зі зниженням резервних можливостей системи адаптації, а, швидше, обумовлено зменшенням синтезу кортизолу у відповідь на введення екзогенних гормонів. Підвищення глюкортикоїдної активності надниркових залоз у цих хворих після відміни глюкортикоїдів можна розцінювати як компенсаторну реакцію системи адаптації з метою відновлення нормальної функції надниркових залоз.

Пояснити, чому абстиненція може призводити до індукції синдрому скасування глюкортикоїдів при зниженні їх дози, можна тим, що антистресова система під впливом абстинентного синдрому підвищує вимоги до надниркових залоз і потребує від них активації синтезу ендogenous глюкортикоїдів, синтез яких пригнічений застосуванням екзогенних гормонів за рахунок регуляторного механізму зворотного зв'язку в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі. Внаслідок цього підвищені вимоги до синтезу глюкортикоїдів надниркові залози не в змозі задовольнити і в результаті виникає синдром відміни глюкортикоїдів.

Підбиваючи підсумок, необхідно відзначити, що абстиненція у наркозалежних хворих на ВГ серйозно погіршує перебіг недуги та за певних умов може призвести до розвитку печінкової енцефалопатії та летального вислуду. Отже, однією з важливих проблем комплексної терапії ВГ у наркозалежних хворих є запобігання та інтенсивна терапія абстинентного синдрому, в тому числі й замісна (агоністами опіатних рецепторів). З огляду на істотний вплив на систему адаптації у наркоспоживачів з ВГ і її надмірну активацію, а також позитивний вплив на перебіг абстинентного синдрому глюкортикоїдів, застосування їх у таких пацієнтів можна вважати доцільним. У цьому випадку глюкортикоїди мають комплексну дію: імуносупресію – необхідну для запобігання імунному та аутоімунному лізису гепатоцитів та гальмування запальної реакції в цілому; зниження навантаження на надниркові залози при підвищенні вимог центральної ланки регуляції гомеостазу до синтезу глюкортикоїдів за рахунок відшкодування недостатнього рівня ендogenous гормонів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

1. Абстиненція негативно впливає на патогенез ВГ у наркозалежних хворих за рахунок додаткової активації глюкокортикоїдної функції надниркових залоз і зниження резервних можливостей системи адаптації.
2. Запобігання абстиненції та її припинення у хворих на ВГ – необхідна умова комплексної терапії ВГ у наркоспоживачів.
3. У гострий період ВГ при наявності опійної наркозалежності з метою профілактики абстиненції доцільно використовувати замісну терапію фармакологічними агоністами опіатних рецепторів.
4. Абстиненція у наркоспоживачів з ВГ сприяє розвитку синдрому відміни глюкокортикоїдів.
5. Наявність абстиненції у хворих на ВГ є прямим показанням для застосування глюкокортикоїдів.

Література

1. Gunn R.A., Murray P.J., Ackers M.L. et al. Screening for chronic hepatitis B and C virus infections in an urban sexually transmitted disease clinic: rationale for integrating services // Sex Transm. Dis. – 2001. – V. 28, N 3. – P. 166-170.
2. Sherlock Sh. Diseases of the liver and biliary system. – 8th ed. – Oxford: Blackwell Sci. Publication, 1993. – 749 p.
3. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. Наркотики. – М.: Три-ада-Х, 2000. – 206 с.
4. Мясников Н.К. Патогенетическая фармакотерапия острой фазы абстинентного синдрома при опийной наркомании // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 3. – С. 48-49.
5. Фомин В.В., Козлова С.Н., Князев Ю.А. Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекцион-

ных заболеваниях у детей. – Свердловск: Изд-во Уральского университета, 1991. – 240 с.

6. Бондаренко А.Н. Влияние абстиненции на течение вирусных гепатитов у наркозависимых лиц // Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии: Матер. науч.-практ. конф. (11-12.03.2003). – Харьков, 2003. – С. 45-49.
7. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М.: Гэотар-Мед, 1999. – 424 с.
8. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – 2-е изд. – СПб: Теза, 1998. – 332 с.
9. Возіанова Ж.І., Шкурба А.В., Сиротинський В.С., Чуба П.С. Клінічний перебіг гепатиту В і С у хворих, які вживають опіати // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 2. – С. 15-17.
10. Березняков И.Г. Глюкокортикоиды: клиническое применение (пособие для врачей). – Харьков: ХИУВ, 1995. – 42 с.
11. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
12. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФармСервис, 2001. – 1536 с.

INFLUENCE OF ABSTINENCE ON A FINAL WORKING PART OF THE SYSTEM OF ADAPTATION AT THE PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS, USING DRUGS

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The article presents data concerning the influence of abstinence on the changes of cortisol level in blood of the patients with parenteral viral hepatitis, using drugs. The negative influence of the abstinence on a working part of the system of adaptation in such patients is shown.

© Бялковська-Важеча Й., 2004
УДК 616.34-022-085.373.3

Й. Бялковська-Важеча

МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ТЕСТУ ПЛАЗМАТИЧНОГО КЛІРЕНСУ ^{99m}Tc-HEPIDA ДЛЯ МОНІТОРИНГУ ГОСТРИХ І ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ

Лодзинський медичний університет (Польща)

Печінковий плазматичний кліренс ^{99m}Tc-HePida (HEPIDA) є високо специфічним і чутливим тестом для оцінки функції печінки. Шляхом дослідження

110 хворих (гострий гепатит В, хронічний активний гепатит, цироз печінки) встановлено, що цей тест ефективний у моніторингу терапії гострого

вірусного гепатиту, проте менш ефективний у моніторингу цирозу печінки.

Нині гострі та хронічні захворювання печінки, спричинені різними етіологічними факторами (вірусними, токсичними та аутоімунними), є серйозною діагностичною та терапевтичною проблемою [1-3]. Спостереження за патологічним процесом і його наслідками (спонтанне видужання, затяжний перебіг) необхідне для вчасного терапевтичного втручання, яке можливе тільки на основі правильного діагнозу. Внаслідок того, що печінка виконує різноманітні складні функції, є дуже багато тестів для їх оцінки. У той же час триває пошук єдиного нескладного тесту для оцінки функціональної здатності печінки.

Тест печінкового плазматичного кліренсу ^{99m}Tc -T/2,4-диметил-ацетанілідіоїміно-діацетат (Hepida) високо специфічний і чутливий для оцінки функції печінки. Він вже довів свою ефективність в оцінці ступеня гепатоцелюлярного пошкодження [4-7]. Можна припустити, що цей тест буде ефективним й у моніторингу гострих і хронічних захворювань печінки та дасть можливість визначати прогноз уже на ранніх етапах патологічного процесу.

Відтак були поставлені наступні запитання:

1. Чи є визначення печінкового плазматичного кліренсу ^{99m}Tc -Hepida ефективним у моніторингу процесу реконвалесценції пацієнтів з гострим гепатитом В?
2. Чи має значення визначення печінкового плазматичного кліренсу ^{99m}Tc -Hepida в моніторингу лікування хронічного активного гепатиту?
3. Чи є визначення печінкового плазматичного кліренсу ^{99m}Tc -Hepida корисним дослідженням в оцінці перебігу цирозу печінки?
4. Чи існує кореляція між значеннями печінкового кліренсу ^{99m}Tc -Hepida сироватки та активністю аланінамінотрансферази (АлАТ) в сироватці крові?

Матеріали і методи

До проекту залучено 110 пацієнтів, які були розділені на три групи: I – 44 хворі на гострий гепатит В (ГГВ), II – 33 особи з хронічним активним гепатитом (ХАГ), III – 33 пацієнти з цирозом печінки (ЦП). Зазначені хворі не мали супутньої патології, передусім холелітазу, неопластичних процесів, туберкульозу, цукрового діабету, нефропатії чи серцево-судинної недостатності. Діагноз встановлювали на основі загальноприйнятих стандартизованих діагностичних критеріїв для захворювань печінки та жовчовивідних шляхів [8].

У всіх пацієнтів тричі вимірювали значення HEPIDA. У групі I перші аналізи були зроблені на 3-4-й тиж. недуги, а два наступні – через 3 і 6 міс. відповідно. У групах II і III

перший аналіз був проведений на початку періоду спостереження, а інші два – через 6-9 міс.

Активність АлАТ, γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), рівень загального білірубину і загальних електрофоретичних фракцій плазми, а також маркери HBV-інфекції визначали у сироватці кожного пацієнта. Клінічний стан пацієнтів оцінювали на початку і в кінці періоду спостереження за даними фізикального обстеження. Він підтверджувався результатами біохімічних і серологічних тестів, а в деяких випадках для підтвердження використовувалось гістологічне дослідження методом біопсії печінки.

Результати досліджень та їх обговорення

У групі I через 6 міс. повністю одужали 37 пацієнтів (група Ia). У них спостерігали сероконверсію HBs/антиHBs, нормалізацію активності АлАТ сироватки крові. Група Ib включала інших 7 пацієнтів, у яких розвинувся хронічний гепатит. Цей діагноз був підтверджений гістологічним дослідженням печінки через 6-8 міс. недуги.

Нашу увагу привернули особливо низькі рівні HEPIDA при першому визначенні у вищезгаданій групі. При повному одужанні середнє значення HEPIDA становило 98 мл/хв, що наближалось до значень, отриманих у пацієнтів, в яких розвинувся хронічний гепатит (середнє значення 97 мл/хв). Такий низький рівень кліренсу свідчить про значні розлади печінкової функції протягом гострої стадії хвороби. Проте, чітка різниця між цими двома тупами була помітна при другому визначенні, виконаному через 3 міс.

Під час другого визначення жодне із значень HEPIDA, виміряних у пацієнтів групи Ib (хронічний гепатит), не перевищувало 145 мл/хв. Тим часом, у пацієнтів групи Ia (повне видужання) тільки у трьох випадках (8 %) ці значення були нижчі ніж 145 мл/хв.

Середнє значення HEPIDA у пацієнтів групи Ia було 180 мл/хв, на відміну від групи Ib – 108 мл/хв. У той же час усі пацієнти групи Ib були HBsAg- і HBeAg-позитивні; 5 пацієнтів мали підвищений рівень АлАТ. Відповідні показники у групі Ib були патологічно підвищені (АлАТ > 40 ОД/мл) у 6 пацієнтів (24 %), які також були HBsAg-позитивні; ці дані стали основою для встановлення діагнозу затяжного гепатиту у цих пацієнтів. Серед них тільки в одному випадку не було зафіксовано значного зростання показника HEPIDA під час другого визначення, порівняно із першим, в інших 5 пацієнтів відмічалось значне підвищення показників кліренсу HEPIDA.

Вищезгадані результати дають підставу зробити висновок, що підвищення печінкового кліренсу HEPIDA сироватки на третьому місяці перебігу ГГВ (порівняно з першим визначенням, зробленим на першій стадії хвороби), незважаючи на ознаки за-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тяжкого запального процесу, що вказують на розвиток хронічного гепатиту, є позитивною прогностичною ознакою; це свідчить про відносно високі шанси на повне видужання. І навпаки, відсутність підвищення чи зниження значень печінкового кліренсу HEPIDA сироватки протягом третього місяця спостереження може означати перехід гострого гепатиту В у хронічний гепатит.

Подібні відмінності між групами спостерігались під час третього вимірювання, зробленого після 6-місячного періоду спостереження. У пацієнтів групи Ia середнє значення кліренсу складало 222 мл/хв, тоді як у пацієнтів групи Ib – 112 мл/хв. Результати клінічного обстеження і визначення печінкового кліренсу HEPIDA сироватки вказують на їх високу кореляцію ($Q=1,0$), що обґрунтовує доцільність проведення цього діагностичного тесту.

Отже, можна вважати, що стійкі низькі показники печінкового кліренсу HEPIDA сироватки (менше 145 мл/хв), які виявляються після 3-місячного періоду спостереження, можуть (із вірогідністю 92 %) означати перехід гострого інфекційного процесу в хронічний гепатит. Такий висновок має велику діагностичну і терапевтичну цінність. У вищезгаданій групі різниця між середніми рівнями печінкового кліренсу HEPIDA сироватки, визначена на початку спостереження і після 3-місячного періоду, є статистично значущою ($P<0,001$).

Серед пацієнтів групи II (33 хворих з ХАГ) в багатьох випадках виявлялись високі середні показники HEPIDA. Незважаючи на цей загрозливий діагноз, середні показники HEPIDA мали наступні три значення – 168, 177, 176 мл/хв відповідно. Тільки у близько 27 % випадків ми спостерігали показники HEPIDA нижче 140 мл/хв. Значення

понад 170 мл/хв спостерігались у 48,5 % випадків в середньому. Результати, отримані в цій групі, дають підставу вважати, що діагноз ХАГ можна встановити також у випадках, коли значення HEPIDA вище, за 140 мл/хв, що корелює з клінічною формою цього патологічного процесу.

Високі коливання значень HEPIDA в групі – від 65 до 261 мл/хв – під час першого обстеження вказують на високу індивідуальну варіацію функціональної спроможності печінки; це повинно бути початковим показником для наступної оцінки динаміки патологічного процесу. Ми використали випадкову шкалу для того, щоб оцінити результати біохімічних тестів і порівняти їх із вимірними показниками HEPIDA.

Продемонстрована висока статистична кореляція між результатами клінічного обстеження та динамікою показників HEPIDA ($Q=0,84$) вказує на високу ефективність цього тесту у моніторингу перебігу ХАГ. Більше того, використання цього простого, не інвазивного тесту в моніторингу терапевтичного прогресу дає змогу правильно оцінити ефективність призначеного лікування і, можливо, спланувати подальші заходи у терапії ХАГ, зменшуючи частоту контрольних біопсій печінки.

У групі III, яка складалась із 33 пацієнтів з цирозом печінки, були отримані дуже низькі середні показники HEPIDA (113, 132, 126 мл/хв) – незалежно від того періоду, коли виконувалось обстеження. Можна вважати, що ці дані підтверджують вище перелічені переваги застосування цього методу. Під час першого визначення показники HEPIDA нижче 140 мл/хв були отримані у 27 хворих (82 %), а протягом другого і третього визначень – у 22 хворих (67 %).

Оцінка результатів індивідуального клінічного обстеження пацієнтів, яка була проведена відповід-

Таблиця 1

Порівняння показників HEPIDA з результатами клінічного обстеження пацієнтів групи II (ХАГ)

Оцінка показників HEPIDA	Результати клінічного обстеження		Всього
	Покращення	Немає покращення	
Покращення	12	1	13
Немає покращення	5	15	20
Всього	17	16	33

Таблиця 2

Порівняння показників HEPIDA з результатами клінічного обстеження пацієнтів групи III (ЦП)

Оцінка показників HEPIDA	Результати клінічного обстеження		Всього
	Погіршення	Немає погіршення	
Погіршення	2	4	6
Немає погіршення	4	23	27
Всього	6	27	33

но до випадкової шкали Child–Pugh, засвідчила динамічний перебіг патологічного процесу тільки у 14 пацієнтів (42 %) (у 9 з 11 з них був активний циротичний процес), а клінічний стан 19 пацієнтів (58 %) виявився стабільним. Статистичний аналіз, при порівнянні результатів визначення показників HEPIDA з результатами клінічного обстеження, показав статистично кореляцію середнього ступеня ($Q=0,48$) (таб. 2). Відносно низький індекс кореляції вказує на нижчу ефективність цього тесту в моніторингу перебігу цирозу печінки, порівняно із високою ефективністю у моніторингу перебігу гострого і хронічного гепатитів.

Основним діагностичним тестом в гепатології є визначення активності АлАТ в сироватці крові, яка є біохімічним маркером пошкодження гепатоцитів, незважаючи на свою неспецифічність для печінки. Це спонукало нас зробити спробу визначення кореляції між показниками HEPIDA і активністю АлАТ при конкретних захворюваннях печінки. Був застосований статистичний аналіз для визначення кореляції між показниками HEPIDA і активністю АлАТ в сироватці у пацієнтів усіх груп. Показники, виміряні у пацієнтів з ГГВ і ХАГ, проявляли високий ступінь кореляції під час першого та другого визначень, але при третьому визначенні такої кореляції не відмічалось. В групі III (пацієнти з цирозом печінки) не було виявлено кореляції між показниками і активністю АлАТ в сироватці.

Отримані результати вказують на чітку, статистично підтверджену кореляцію між показниками HEPIDA і активністю АлАТ в сироватці пацієнтів з гострим і хронічним вірусним гепатитом. У пацієнтів, визначення показників HEPIDA і вимірювання активності АлАТ сироватки необхідно проводити в один день. Недотримання цієї рекомендації може призвести до хибної інтерпретації функції печінки та неправильної діагностики з усіма наступними наслідками.

Висновки

1. Визначення печінкового плазматичного кліренсу ^{99m}Tc -Hepida має високу прогностичну цінність у моніторингу гострого вірусного гепатиту в дорослих. Стабільно низькі значення кліренсу на 3-му міс. хвороби вказують на розвиток хронічного гепатиту.

2. Послідовне визначення печінкового плазматичного кліренсу ^{99m}Tc -Hepida ефективно в моніторингу перебігу та ефективності лікування хронічного активного гепатиту у дорослих.

3. Печінковий плазматичний кліренс ^{99m}Tc -Hepida менш ефективний у моніторингу цирозу печінки, порівняно з гострим і хронічним гепатитами.

4. Кореляція між печінковим плазматичним кліренсом ^{99m}Tc -Hepida та активністю АлАТ сироватки виявлена у пацієнтів з гострим і хронічним гепатитами. У пацієнтів з цирозом печінки такої кореляції не було.

Література

1. Dusheiko G.M. Viral markers: the key to successful therapy // *Viral Hepatitis Management Standards for the future: Cannes Schering-Plough Int. Abstracts*, 1992. – P. 99.
2. Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. 8th ed. – Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989. – P. 339-348.
3. Brody D.H., Leichter L. Clearance tests of liver function // *Symposium on Treatment of Liver Disease*. – Med. Clin. North America. – 1979. – V. 63, N 3. – P. 621.
4. Studniarek M., Durski K., Liniecki J. Plasma clearance of ^{99m}Tc -N2, 4-Dimethylacetanilidoiminodiacetate complex as a measure of parenchymal liver damage // *Nuki Med.* – 1983. – N 3. – P. 140.
5. Studniarek M. Clinical use of hepatic plasma clearance of ^{99m}Tc -HEPIDA in detection and evaluation of liver damage level // *Inst. Occup. Med.* – Lodz, 1988. – P. 102.
6. Studniarek M., Liniecki J., Durski K., Brykalski D. A screening test for hepatic disorders // *Proceedings of an International Symposium of Nuclear Techniques in Developing Countries*. – Vienna, 1986. – P. 271.
7. Nikopoulous A., Giannoulis E., Doutsos I. et al. Evaluation of [^{14}C] aminopyrine breath test, peripheral clearance of [^{99m}Tc] EHIDA, and serum bile acid levels in liver function and disease // *Dig. Dis. Sci.* – 1992. – V. 37, N 11. – P. 1655-1659.
8. Leevy C.M., Tygstrup N. Standardization of Nomenclature, Diagnostic Criteria and Diagnostic Methodology for Diseases of the Liver and Biliary Tract. – 1994. – 334 p.

ASSESSMENT OF ^{99m}Tc -HEPIDA PLASMA CLEARANCE TEST EVALUATION FOR MONITORING OF ACUTE AND CHRONIC LIVER DISEASES

Yo. Bialkowska-Vazhecha

SUMMARY. Hepatic plasma clearance ^{99m}Tc -Hepida (HEPIDA) is a highly specific and sensitive test for liver function evaluation. The study was performed on 110 patients (acute hepatitis B, chronic active hepatitis, cirrhosis of the liver). Presented data indicate that hepatic plasma clearance ^{99m}Tc -Hepida has proven to be an efficient test for monitoring of acute viral hepatitis therapy but it is less efficient for monitoring of liver cirrhosis.

З.М. Нехороших, М.В. Малікова, Ю.А. Бощенко, В.С. Греков

ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ РІЗНИХ ФОРМ ХЛАМІДІОЗІВ

Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова, м. Одеса

Наведено дані про розробку і використання сучасних методів специфічної діагностики антропонозних і зоонозних хламідіозів, розповсюдженість їх на півдні України та удосконалення системи епіднадзора.

Нині антропонозні та зоонозні хламідіози є серйозною проблемою охорони здоров'я і ветеринарної медицини [1-3]. Вирішення проблеми хламідійних інфекцій (ХІ) ускладнюється тим, що не існує специфічної профілактики цієї патології. Основною ланкою в системі епіднадзора за хламідіозами є своєчасна, достовірна лабораторна діагностика [4]. У зв'язку з цим, надзвичайно важливі дослідження, спрямовані на розробку і втілення високоспецифічних, чутливих методів і засобів діагностики різних форм хламідіозів.

Багатолітні динамічні дослідження дозволили встановити значну питому вагу антропонозних і зоонозних хламідіозів у крайовій інфекційній патології півдня України [5, 6]. На основі аналізу епідеміологічних та епізоотологічних особливостей зоонозних хламідіозів, етіологічної розшифровки спалахів орнітозу в Україні розроблено і втілено систему епіднадзора за орнітозом, що сприяло зниженню кількості групових захворювань у професійних колективах і запобіганню значним економічним збиткам. Розроблено комплекс заходів, спрямований на удосконалення системи профілактики антропонозних хламідіозів, що дало змогу знизити кількість ускладнень і зменшити тяжкість ХІ у хворих.

Однак, у мінливих соціально-економічних умовах, при ослабленні форм взаємодії зацікавлених служб і відомств, система епіднадзора за хламідіозами потребує удосконалення, включаючи необхідність обов'язкового використання сучасних діагностичних технологій. При цьому слід підкреслити особливу значущість біологічних особливостей циркулюючих в регіоні штамів хламідій різних видів. Враховуючи природну осередкованість орні-

тозу, для побудови науково обґрунтованої раціональної системи епіднадзора за зоонозними хламідіозами необхідне активне виявлення осередків інфекції в різних клімато-географічних зонах для попереджувального нагляду при розміщенні птаховницьких комплексів, зон рекреації, туризму, проведення екологічної експертизи будівельних, меліоративних, рекреаційних проектів.

У роботі представлені матеріали з розробки методів отримання, контролю і стандартизації хламідійних діагностичних тест-систем, а також ізоляції хламідій з польового та клінічного матеріалу.

Матеріали і методи

З метою виявлення антропонозних хламідіозів обстежено 6973 хворих жінок і чоловіків з різною урогенітальною патологією, 368 пацієнтів із запальними захворюваннями органа зору, 107 осіб з патологією суглобів, 366 дітей віком від 0 до 14 років із захворюваннями органів дихання, очей, суглобів. Для виявлення зоонозних хламідіозів обстежено 245 хворих із сигнальними ознаками ХІ, 40 людей з груп епідризику, 87 донорів. Досліджено в різних епізоотичних обстановці з різних біотопів півдня України матеріал від 1095 особин диких птахів 53 видів, 222 корів, 35 лисиць, 52 зайців, 1060 дрібних ссавців 13 видів.

Дослідження польового матеріалу (птахів, гризунів, диких ссавців), а також матеріалу від сільськогосподарських тварин проводили, використовуючи комплекс методів, який включав бактеріологічний, культуральний, цитоморфологічний, імунолюмінесцентний, для індикації морфологічних структур хламідій та їх антигенів, імунологічні методи РНІФ та ІФА для кількісного визначення хламідійних імуноглобулінів різних класів у сироватці крові тварин.

Матеріал від хворих із сигнальними ознаками ХІ досліджували з використанням розробленої нами експериментальної імуноферментної тест-системи (ІМФТС) [7] і комерційних тест-систем (імуноферментна тест-система для виявлення антитіл до *C. trachomatis* «ЕКО-лаб хламідія IgG», тест-система «Хлами Бест-IgG-стрип» для виявлення IgG до антигенів *C. psittaci* і *C. pneumoniae*), а також ПЛР. Для серологічної діаг-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ностики хламідіозу великої рогатої худоби (ВРХ) методом ІФА застосовували набір виробництва Всеросійського науково-дослідного і технологічного інституту біологічної промисловості (Москва, Росія), слайд-антигени виробництва НДІ військової медицини (С.-Петербург, Росія). Експериментальні дослідження проводили з використанням еталонного штаму хламідій орнітозу «В» та авторського штаму «К» (*C. psittaci*).

Результати досліджень та їх обговорення

З польового матеріалу від диких птахів у виявленому природному осередку орнітозу в Чорноморському біосферному заповіднику на тлі епізоотій, що періодично виникали, від домашніх птахів з господарських осередків у випадках епідускладнень ізолювано 14 штамів *C. psittaci*.

Виділено також штам хламідій орнітозу «К» із секційного матеріалу хворої, яка померла при явищах двобічної геморагічної пневмонії (депонувано в Національну колекцію вірусів Інституту вірусології АМН РФ ім. Д.Й. Івановського, депонент № 683).

Визначено епідеміологічну значимість біологічної варіабельності штамів хламідій. Розроблені критерії відбору штамів-продуцентів для отримання діагностичних препаратів і методи їх контролю. Отримано високоактивний за антигенними та алергенними властивостями авторський штам «К» [8], адаптований до культури клітин, який характеризується коротшим циклом репродукції, високим накопиченням збудника в чутливих клітинах.

Авторський штам хламідій «К» *C. psittaci* наведено на мал. 1 (а,б). Штам «К» було використано поряд з еталонним штамом «В» як антиген при розробці експериментальних серій ІМФТС для діагностичних досліджень і стандартизації діагностичних препаратів [7]. Універсальність діагностичної ІМФТС дозволила дослідити на ХІ сироватки крові хворих людей, ссавців, птахів, завдяки отриманню і використанню відповідних антивидових кон'югатів, мічених пероксидазою хрому.

Штами хламідій орнітозу «В» і «К» були використані також при розробці «Способу отримання препарату для діагностики хламідійної інфекції» [9]. Розроблено метод цитоморфологічного контролю при виробництві хламідійного алергену, встановлено його імунохімічну природу.

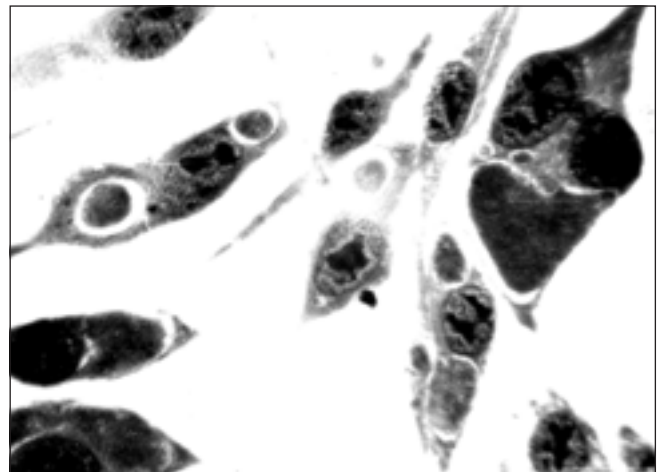
У порівняльному аспекті визначено значимість сучасних діагностичних тестів, які використовуються для виявлення ХІ (культурального, ПІФ, РНІФ, ІФА, ПЛР).

Обґрунтовано раціональний комплексний підхід до обстеження хворих з різними клінічними формами хламідіозів. Розроблено «Спосіб виділення *C. trachomatis* від хворих» [10].

У результаті проведеної роботи при комплексному обстеженні жінок, чоловіків з різноманітною урогенітальною і суглобовою патологією, дітей з патологією органів дихання ХІ виявлено в 38,3-52,4; 35,2-47,3; 38,8-45,7 % випадків відповідно. У хворих з різними запальними захворюваннями очей ХІ виявлено в (44,5±3,7) % випадків.



а



б

Мал. 1. Цитоплазматичні вклучення штаму хламідій «К» (*C. psittaci*) у культурі клітин фібробластів ембріонів курей: через 48 год (а) і 72 год (б) після зараження. Поліморфізм вклучень.

Асинхронність розвитку, множинність вогнищ інфекції в одній клітині (а).

Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 90×12,5.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Комплекс діагностичних технологій виявився продуктивним і в системі епіднагляду за зоонозними хламідіозами. Так, виявлено високу інфікованість хламідіями – $(38,9 \pm 2,9)$ % хворих із сигнальними ознаками ХІ і груп епідризику.

Встановлено, що інфікованість хламідіями в природному осередку диких птахів різних видів становила $(54,4 \pm 1,5)$ %. Виявлено також значну зараженість на досліджуваній території великої рогатої худоби – $(27,5 \pm 5,6)$ %, диких ссавців – додаткового резервуару ХІ в природі (лисиць – $38,5 \pm 8,5$, зайців – $31,2 \pm 7,1$ різних видів гризунів – $(37,0 \pm 1,6)$ % відповідно.

Таким чином, втілення в практику охорони здоров'я і ветеринарної медицини комплексу сучасних діагностичних тест-систем, які виявляють широку розповсюдженість ХІ серед людей і тварин, сприяє удосконаленню системи профілактики хламідіозів в Україні.

Висновки

1. Комплекс використаних сучасних діагностичних технологій дозволив достовірно встановити значну етіологічну роль хламідій в урогенітальній та екстрагенітальній патології чоловіків, жінок і дітей.

2. Моніторинг зоонозних хламідіозів на півдні України свідчить про високу інфікованість хламідіями диких птахів, великої рогатої худоби, диких ссавців.

3. На основі результатів досліджень запропоновано науково обґрунтовані рекомендації щодо удосконалення системи профілактики хламідіозів у сучасних умовах.

Література

1. Sexually Transmitted Diseases. – World Health Organization Press Release WHO/64 25 August, 1995.

2. Шаткин А.А. Хламидии и хламидиозы (вчера, сегодня, завтра) // Актуальные вопросы диагностики и лечения хламидийных инфекций. – М., 1990. – С. 5-8.

3. Хамадеев Р.Х., Равилов А.В. Возбудители хламидиозов сельскохозяйственных животных и их патогенность для человека // Журн. микробиол. – 1997. – №1. – С. 99-101.

4. Лабораторная диагностика хламидиозов / Панкратова В.Н., Орлова О.Е., Маликова М.В. и др. – М., 1991. – 32 с.

5. Маликова М.В. Эпидемиология, эпизоотология орнитоза в Украинской ССР: Автореф. дис. ... д.м.н. – Киев, 1986. – 36 с.

6. Нехороших З.Н., Маликова М.В. Специфическая диагностика различных форм хламидиозов // Иммунология и аллергология. (Киев). – 2001. – №1. – С. 47-51.

7. Нехороших З.Н., Маликова М.В., Кривошеин Ю.С. Разработка иммуноферментной тест-системы для диагностики хламидиозов и стандартизации диагностических препаратов // Современная вакцинология: Матер. междунар. конф. – Пермь, 1998. – С. 173-174.

8. А.с. № 3302045, СССР. Штамм хламидий «К» *S. psittaci* для приготовления аллергена. Маликова М.В., Федоров А.И., Нехороших З.Н. – 1982. – Бюл. №12.

9. Декларационный патент 59959 А, Украина. Способ одержання препарату для діагностики хламідійної інфекції / Нехороших З.М., Маликова М.В. – № 2002129961); опубл. 5.09.2003 р. Бюл. № 9.

10. А.с. № 1723129. Способ выделения *S. trachomatis* от больных. Лебедюк М.Н., Нехороших З.Н., Маликова М.В. – 1992. – Бюл. №12

USE OF THE MODERN DIAGNOSTIC TECHNOLOGIES FOR THE DETECTION OF DIFFERENT FORMS OF CHLAMYDIOSIS

Z.M. Nekhoroshykh, M.V. Malikova, Yu.A. Boshchenko, V.S. Hrekov

SUMMARY. Data concerning creation and use of the modern methods of specific diagnosing of zoonotic and anthroponotic chlamydiosis, their prevalence in the south of Ukraine and improved system of epidemic inspection are presented in the article.

© Бондаренко О.В., 2004
616.98:578.825.12-06:616.5-002-056.3]-097

О.В. Бондаренко

ЧАСТОТА ІНФІКУВАННЯ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ ТА ЗМІНИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Наведено результати обстеження хворих на алергічні дерматози (АД). Встановлено високу частоту інфікування цитомегаловірусом (CMV) і переважання свіжого інфікування або реінфекції серед хворих на АД порівняно з особами, які не мають алергологічної патології. Виявлено зміни клітинного імунітету у хворих на АД на тлі цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) у вигляді Т-лімфопенії, збільшення імунорегуляторного індексу.

CMV у 1956 р. виділив M.G. Smith [1]. Але вперше описав ЦМВІ ще в 1881 р. M.W. Ribbert. Це захворювання належить до групи опортуністичних інфекцій, тобто тих, чиї клінічні прояви можливі лише в умовах первинного або вторинного імунодефіциту [2].

Інфікування населення планети цитомегаловірусом велике. Скринінгові дослідження за допомогою імуноферментного аналізу виявляють антитіла у 71 % новонароджених, 33-69 % дітей віком до 2 років і в 50-88 % – у віці 15-19 років [2]. За даними деяких авторів, кількість серопозитивних до CMV осіб сягає 100 % [3].

Вважають, що після первинної інфекції вірус не елімінується з організму господаря, а персистує протягом всього наступного життя. При цьому не виключена можливість інтеграції вірусного геному в клітинний геном господаря [4, 5]. Кратність реактивацій персистентної вірусної інфекції прямо залежить від стану імунної системи людини. Різке зростання захворюваності спостерігається в періоди імуносупресії (під впливом УФО, іонізуючого випромінювання, перевтоми, переохолодження, хронічного оксидантного стресу та ін.) Відповідно до цього ЦМВІ може бути маркером повноцінності функціонування системи клітинного імунітету [6].

Метою дослідження було вивчити інфікування цитомегаловірусом хворих на АД і зміни клітинної ланки імунітету при поєднанні цих станів.

Матеріали і методи

Протягом 2003 р. обстежено 34 пацієнти віком 23-59 років. Серед обстежених було 6 чоловіків і 28 жінок. 27 осіб мали хронічну рецидивну ідіопатичну кропив'янку, 2 – фотодерматит, 2 – atopічний дерматит, 3 – алергічний дерматит. Тривалість захворювання коливалась від 1 міс. до 10 років ($28,9 \pm 6,5$ міс.). Крім АД у 3 пацієнтів діагностовано нормохромну анемію, в 1 – синдром Рейтера, в 1 – медикаментозну алергію на кшталт набряку Квінке на антибіотики пеніцилінового ряду, в 1 – варикозну хворобу поверхневих вен обох гомілок, у 2 жінок в анамнезі були самовільні викидні.

У сироватці крові виявляли кількість специфічних до CMV імуноглобулінів класів M і G методом твердофазного ензимного імуноаналізу типу ELISA на тест-системах *UBI MAGIWELL™*. Серонегативним вважали титр анти-CMV IgM до 80 EU/ml, анти-CMV IgG до 15 EU/ml, серопозитивним – понад 100 EU/ml для анти-CMV IgM та 15 EU/ml або більший для анти-CMV IgG.

Всіх обстежених розділили на 3 групи залежно від рівня специфічних анти-CMV. Серопозитивні особи утворили 2 групи: I – люди з рівнем IgM понад 100 EU/ml та IgG – понад 15 EU/ml, II – особи з рівнем IgM менше 100 EU/ml та IgG понад 15 EU/ml, III – серонегативні особи, в яких титр IgM менший 80 EU/ml та IgG – до 15 EU/ml.

Методом полімеразної ланцюгової реакції проводили якісне виявлення ДНК CMV у сироватці крові та слині. Перевагою цього методу є можливість виявляти ранні стадії патологічного процесу, латентну та персистуючу інфекцію [5]. Клітинний імунітет визначали підрахунком субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD22, NK) методом непрямой імунофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл.

Результати порівнювали між хворими на АД (з ЦМВІ та без неї) і здоровими людьми (8 чоловіків та 16 жінок віком 18-46 років).

Отримані дані обробляли за допомогою програмного продукту «Microsoft Excel» з використанням методів варіаційної статистики та кореляційного аналізу. Достовірність різниці середніх показників оцінювали за t-критерієм Стюдента.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати досліджень та їх обговорення

З 34 хворих на АД у 30 (88,2 %) осіб виявлено IgM та (або) IgG до CMV. У той же час серед 24 здорових людей (група порівняння) серопозитивними були 10 осіб (41,7 %), серонегативними – 14 (58,3 %). З наведених даних видно, що інфікування цитомегаловірусом у 2,1 разу вище серед хворих на АД.

Відомо, що у дорослої людини після інфікування спочатку з'являються IgM, їх кількість досягає максимуму через 2 міс. і мінімально знижується через 10 міс., змінюючись на IgG [2]. Виявлення в крові специфічних антитіл класу IgM свідчить про первинну ЦМВІ, але вони можуть визначатись й

при реактивації ендегенного латентного вірусу або екзогенній реінфекції [1].

У групі серопозитивних хворих на АД ДНК CMV було виявлене у 43,3 % (з них у 53,8 % – у слині, у 7,7 % – у крові та у 38,5 % – як у крові, так і у слині). Серед серонегативних хворих на АД ДНК CMV було виявлено в крові 1 пацієнта.

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на АД явно домінує гостра ЦМВІ (або реінфекція), серед здорових переважають серонегативні особи, частота виявлення анти-CMV IgG істотно не відрізняється як у здорових, так і у хворих.

Слід відзначити, що між хворими на АД і здоровими особами відрізняється й рівень IgM та IgG до CMV (табл. 1).

Таблиця 1

Титр анти-CMV у пацієнтів з АД і здорових осіб (M±m)

Група обстежених	IgM (EU/ml)	IgG (EU/ml)
Хворі серонегативні (n=4)	52,9±6,2*	7,7±0,9
Хворі серопозитивні (n=30)	132,5±16,8**	72,9±8,4**
Здорові серонегативні (n=14)	32,3±2,4	8,4±2,8
Здорові серопозитивні (n=10)	85,2±15,9	40,1±10,5

Примітки: * – P<0,01 порівняно із серонегативними здоровими;

** – P<0,05 порівняно із серопозитивними здоровими особами.

Титр анти-CMV IgM в 1,6 разу вищий у групі хворих на АД, ніж у практично здорових людей. Дещо інша картина спостерігається щодо титру анти-CMV IgG: його рівень серед серопозитивних хворих на АД в 1,8 разу вищий, ніж у серопозитивних здорових осіб, у той час у серонегативних він істотно не відрізняється.

У всіх хворих на АД були порушення клітинної ланки імунного гомеостазу. У серопозитивних і серонегативних до CMV осіб була знижена

кількість CD3 (на 25,0 та 31,4 % відповідно) порівняно з нормальними показниками, знижений рівень CD8 (на 34,8 %) серед серопозитивних хворих; кількість CD4 суттєво не змінювалась.

Спостерігалось істотне збільшення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) як у хворих, інфікованих CMV (на 30,7 %), так і серед тих, хто цієї інфекції не мав (на 35,5 %), а це є підтвердженням напруження алергологічних механізмів імунної системи [7]. Суттєвих змін числа CD22 та NK не виявлено (табл. 2).

Таблиця 2

Стан клітинного імунітету у серонегативних і серопозитивних до CMV хворих на АД

Показник	Здорові особи (n=11)	Хворі на АД		P ₁	P ₂	P ₃
		серопозитивні (n=30)	серонегативні (n=4)			
CD3, %	65,2±4,8	48,9±0,9	44,7±3,1	<0,01	<0,05	>0,05
CD4, %	38,8±3,2	35,7±0,8	40,2±1,0	>0,05	>0,05	<0,01
CD8, %	20,7±2,1	13,5±0,5	17,7±0,9	<0,01	>0,05	<0,001
CD4/CD8	1,9±0,1	2,7±0,1	2,9±0,3	<0,001	<0,05	>0,05
CD22, %	10,1±1,0	10,5±0,7	9,5±1,2	>0,05	>0,05	>0,05
NK, %	13,3±1,8	10,6±0,3	9,0±1,0	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: P₁ – показник достовірності між серопозитивними хворими та здоровими; P₂ – між серонегативними хворими та здоровими; P₃ – між серопозитивними та серонегативними хворими.

Висновки

1. У хворих на АД інфікування CMV значно частіше, а титр анти-CMV IgM та IgG суттєво вищий, порівняно з практично здоровими людьми.
2. У серопозитивних хворих на АД явно переважає свіже інфікування (або реінфекція).
3. У хворих на АД спостерігаються істотні порушення клітинної ланки імунної системи у вигляді Т-лімфопенії та збільшення імунорегуляторного індексу. Ці зміни суттєвіші в серопозитивних до CMV людей.

Література

1. Ходал Л.А., Андрейчин М.А., Панченко Л.О., Кириченко І.І. Можливості лабораторної діагностики цитомегаловірусної інфекції // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 4. – С. 47-51.
2. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. – М.: Медицинская книга, 2001. – 81 с.
3. Руденко А.О., Берестова Т.Г. Цитомегаловірусна інфекція: теорія та практика // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 4. – С. 51-61.
4. Асранкулова Д.Б. Эпидемиологические особенности цитомегаловирусной инфекции среди различных контингентов Узбекистана // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 3. – С. 19-21.

5. Смілянська М.В. Лабораторна діагностика цитомегаловірусної інфекції // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 2. – С. 50-52.

6. Линкевич Е.Е., Жаворонок С.В., Михновская А.Б., Попкова Н.П. Частота выявления реактивации HSV- и CMV-инфекции у популяции населения Гомельской области // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 1. – С. 79-82.

7. Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Под ред. Е.И. Соколова. – М.: Медицина, 1998. – 272 с.

FREQUENCY OF INFECTION BY CYTOMEGALOVIRUS OF PATIENTS WITH CHRONIC ALLERGIC DERMATOSES AND CHANGES OF CELLULAR IMMUNITY

O.V. Bondarenko

SUMMARY. The article presents the results of examination of patients with allergic dermatoses (AD). High frequency of cytomegalovirus infection and predominance of fresh contagion or reinfection are observed among the patients with AD in comparison with patients without allergological pathology. The changes of cellular immunity are discovered at patients with AD against a background of cytomegalovirus such as T-lymphopenia, increase of immunoregulation index.

© Бощенко Ю.А., Русев І.Т., Могілевський Л.Я., 2004
УДК 616.98:579.841.52]-036.21

Ю.А. Бощенко, І.Т. Русев, Л.Я. Могілевський

ПРИРОДНО-ОСЕРЕДКОВІСТЬ ТУЛЯРЕМІЇ В ДУНАЙ-ДНІСТРОВСЬКОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ

Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечникова

Проаналізована епізоотична та епідемічна активність природного осередку туляремії в Дунай-Дністровському межиріччі у XX столітті. Встановлено, що за цей період епізоотична та епідемічна активність проявилась двічі – у 1948-1949 та 1988-1989 рр. Доведено, що навіть кардинальне перетворення природних екосистем під впливом господарської діяльності людини може тільки тимчасово припинити активність туляремійної осе-

редкової екосистеми, але ніяк – не викоренити її, що свідчить про її стійкість.

Вплив антропогенної трансформації та господарського освоєння території степової зони України на ензоотичний потенціал ряду природно-осередкових інфекцій – проблема актуальна, незважаючи на визначні досягнення в області профілактики ряду нозоформ [1]. Серед останніх

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

значної уваги заслуговує туляремія – найбільш розповсюджена природно-осередкова інфекція на території України, епідемічні прояви якої суттєво залежать від антропогенних впливів [2].

Результати аналізу багатьох робіт з цієї проблеми свідчать про те, що зниження епідемічної активності природних осередків туляремії, безсумнівно, зумовлене як вакцинацією населення [2-6], так і зменшенням їх епізоотичного потенціалу, зумовленим господарською діяльністю людини [7-9].

Тому встановлення закономірності природної осередковості туляремії в перетворених природних ландшафтах особливо важливе для раціонального планування протиепідемічних заходів та є основною умовою оптимізації комплексу профілактичних заходів. Тим більше, незважаючи на широке розповсюдження природних осередків туляремії в Україні, скільки-небудь масштабних наукових досліджень, присвячених вивченню їх біоценозної структури, епізоотичних та епідемічних особливостей розповсюдження на різних територіях, в різних ландшафтно-географічних зонах не проводили. Як одну з найсерйозніших у цьому плані можна відзначити роботу В.С. Бесалова з вивчення природного осередку туляремії на о. Бірючому, яка проведена ще в 60-х роках минулого століття [10].

Ця робота присвячена аналізу епізоотичного та епідемічного прояву природного осередку туляремії і виявленню екологічної основи його існування в степовій зоні південно-західної частини України – Дунай-Дністровському межиріччі.

Матеріали і методи

В основу роботи лягли матеріали ретроспективного аналізу захворюваності людей на туляремію згідно з архівними та звітними документами за 1947-2002 рр. Одеської ПЧС, Одеської обласної СЕС, районних лікарень і санепідемстанцій, розташованих на території Дунай-Дністровського межиріччя (Ізмаїльський, Білгород-Дністровський, Арцизький, Болградський, Кілійський, Ренійський, Саратський, Тарутинський і Татарбунарський райони Одеської області) – територія колишньої Бесарабії, яка до середини 1944 р. входила до складу Румунії.

Біоценозна структура природного осередку туляремії встановлена за даними, зібраними в процесі еколого-епізоотологічного обстеження території, проведеного експедиційним загonom Одеської протичумної станції, а також за архівними матеріалами.

Польовий матеріал, а також сироватки крові хворих досліджували в бактеріологічній лабораторії Одеської протичумної станції з використанням бактеріологічних і серологічних методів дослідження.

Результати досліджень та їх обговорення

Дунай-Дністровське межиріччя розташоване в степовій зоні України на території Причорноморської низини та акумулює низову приморську рівнину, розчленовану річковими долинами та балками. Прибережні водні екосистеми межиріччя представлені приморськими лиманами, дельтами Дунаю та Дністра, а також системою придунайських озер.

Долини річок глибокі та вузькі у верхів'ях, знижуються та розширюються в приморській частині, де вони поступово переходять у лимани (Сасик, Шагани, Алібей, Бурнас та ін.), а в придунайській низині – в придунайські озера – Кагул, Ялпуг, Катлабух, Китай та ін. Цей район виділяється серед інших степових областей північно-західного Причорномор'я найбільшими тепловими ресурсами, порівняно слабкою континентальністю та більш теплою зимою. Середньорічна амплітуда температур становить 24-26 °С. Безморозний період триває більше 200 днів. Середньорічні опади (350-400 мм) розподіляються вкрай нерівномірно.

Перші свідчення про захворювання на туляремію на території Дунай-Дністровського межиріччя України відносяться до періоду румунської окупації Бесарабії, коли в 1941-1942 рр. серед осіб, які займалися промислом гризунів, з'явилася захворювання, яке супроводжувалося збільшенням лімфатичних вузлів. Туляремія була підтверджена внутрішньошкірною пробою з тулярином. У грудні 1947 р. у військовій частині, дислокованій в Ренійському районі, захворіло 75 % всього складу. Етіологія недуги була підтверджена імунологічними реакціями. В 1948 і 1949 рр. хворобу діагностували практично на території всього Дунай-Дністровського межиріччя.

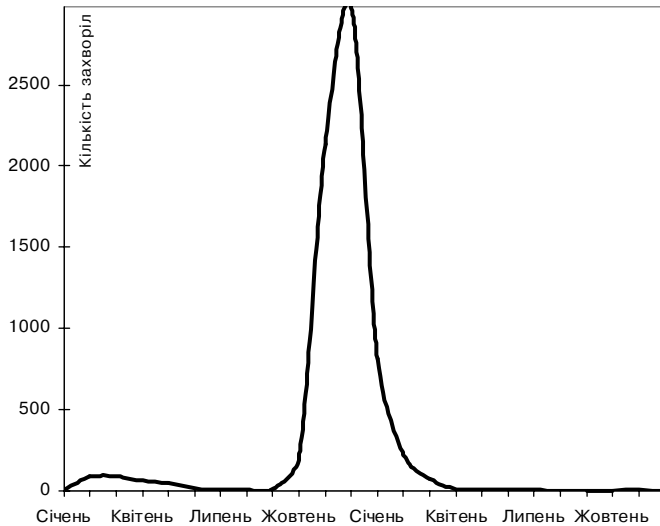
Перші випадки захворювання були зареєстровані на початку 1948 р. на територіях, прилеглих до водних екосистем, розташованих у басейні Дунаю, придунайських озер і дельті Дністра, де, вірогідно, існував заплавно-болотний осередок туляремії. Найінтенсивніші епізоотії захворювання серед гризунів та епідемічні ускладнення на той період були відмічені в Татарбунарському, Кілійському і Старо-Казацькому районах.

Всього протягом зимово-весняного періоду 1948 р. серед громадянського населення встановлено 292 випадки захворювання. Влітку 1948 р. в окремих районах реєструвалися поодинокі захворювання. Всього за період липень-серпень враховано 30 випадків.

З кінця вересня 1948 р. кількість захворювань почала різко зростати і в грудні досягла максимуму.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

му – 2972 випадки, а з січня кількість захворювань знизилася і з квітня реєструвалися вже поодинокі випадки (мал. 1).



Мал. 1. Динаміка захворюваності туляремією в 1948-1949 рр. у Дунай-Дністровському межиріччі.

Спільна кількість захворілих на території Дунай-Дністровського межиріччя в 1948-1949 рр. наведена в таблиці 1.

Таким чином, картина епідемічного прояву епізоотії туляремії в усіх адміністративних районах Дунай-Дністровського межиріччя взагалі схожа: на початку 1948 р. незначна кількість захворілих і стрімкий ріст їх кількості з осені 1948 до зими 1949 р., що свідчить про занос інфекції в селітебні зони мишоподібними гризунами в результаті їх природної осінньої міграції. Це характерно, перш за все, для хатньої миші, хоча слід зосередити увагу на одну особливість. Відомо, що в Дунай-Дністровському межиріччі поряд з хатньою мишею широко розповсюджена і курганцева миша. Причому характерно те, що останній вид, на відміну від хатньої миші, цілорічно існує в природних умовах, споруджуючи на зиму своєрідні укриття – «курганчики» [11-13]. Тому слід вважати, що, будучи активним «паливним» матеріалом для епізоотії туляремії в степовій зоні, цей вид, проте, не може бути важливим джерелом збудника в селітебних зонах. На цю особливість у свій час звернув увагу ще А.А. Мак-

Таблиця 1

Захворюваність туляремією в Дунай-Дністровському межиріччі (1948-1949 рр.)

1948		1949		Всього	
всього випадків	на 10 тис. населення	всього випадків	на 10 тис. населення	випадків	на 10 тис. населення
5654	117,8	1152	26,1	6806	71,95

симов [14], який характеризував спалах туляремії в степовій зоні Азово-Чорноморського краю.

Слід відзначити також, що несприятливі епідеміологічні обставини щодо туляремії склалися на той період не тільки в цьому регіоні, також вона охопила усю степову та лісостепову зону України, при цьому основними носіями інфекції служили звичайна полівка (*Microtus arvalis*) і хатня миша (*Mus musculus*)¹. Всього за офіційними даними в Україні за цей період зареєстровано 47 620 та 16 102 випадків відповідно в 1948 і 1949 рр.

Торкаючись питання про шляхи і фактори зараження населення туляремією слід відзначити, що переважна кількість захворілих у степовому природному осередку туляремії Дунай-Дністровського межиріччя в середині XX століття заразила-

ся внаслідок контакту із сільськогосподарськими продуктами, зараженими збудником туляремії мишоподібними гризунами – звичайною полівкою та хатньою мишею.

Проведена восени 1949 р. та на початку 1950 р. масова імунізація сільського населення привела до того, що епідемічний процес різко знизився і вже у 1950 р. захворіло лише декілька десятків осіб.

У наступні роки механізація сільськогосподарського виробництва, його хімізація, осушення водно-болотних угідь, спорудження рибних ставків, орання та культивування земель у зоні природних осередків туляремії, посилення боротьби з основними носіями збудника туляремії – мишоподібними гризунами, як наслідок, протягом

¹ Під звичайною полівкою автори розуміють наявність двох видів – східноєвропейської (*Microtus rossiae meridionalis*) і власне звичайної полівки (*Microtus arvalis*), а під хатньою мишею – курганцеву (*Mus spicilegus*) і власне хатню мишу (*Mus musculus*).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

останніх 40 років привели до різкої депресії епізоотичного процесу, виділення культур від гризунів і кліщів припинилося і лише в окремі роки на цій території виявляли одиничні серопозитивні погадки хижих птахів у низьких титрах. Це свідчило про «в'ялий» перебіг епізоотичного процесу. Тому, починаючи з 1979 р., ензоотичність з більшої кількості території Дунай-Дністровського межиріччя (у 8 районах з 9) була знята і планомірні епізотологічні спостереження не проводили.

У другій половині XX століття в регіоні відбулися суттєві антропогенні перетворення. У цей період у зв'язку з масовою організацією колгоспів на території колишньої Бесарабії практично завершилася повна перебудова степових екосистем в агроценози і почалося масове лісонасадження. Наприкінці 70-х років почалося будівництво ДДЗС² і в результаті екосистема солоного лиману Сасик була перетворена в прісне озеро Сасик у межах каналу Дунай-Дністер-Дніпро для поливу сільгоспугідь. Це вимагало спорудження цілої системи меліоративних каналів з наземним і підземним транспортуванням води, що призвело до регіональної екологічної кризи [15, 16].

Після введення в дію 1-ї черги Дунай-Дністровської зрошувальної системи епізоотична ситуація різко змінилася і вже на початку 80-х років кількість матеріалів від хижих птахів з антигеном збудника туляремії в діагностичних титрах зростає. А в 1988-1989 рр. виникла велика епізоотія в поселеннях основного носія збудника туляремії – звичайної полівки, яка призвела до захворювання людей у колгоспі ім. Чапаєва (с. Вишневе Тарнаварського району Одеської області).

При цьому шляхом епідеміологічного розслідування та еколого-епізоотологічного обстеження території було встановлено, що зараження людей було пов'язане з водою ДДЗС, яку мешканці села використовували з господарсько-побутовою метою, а розширенню межі епізоотії, очевидно, сприяли зайці-русаки. Цей факт ще раз підтверджує їх важливу роль у розповсюдженні туляремійної інфекції та формуванні просторової структури природного осередку туляремії.

Розвитку епізоотичного процесу, крім антропогенних перетворень, сприяли особливі кліматичні умови, що передують виникненню епізоотії. Зокрема, літо 1988 р. на території Дунай-Дністровського межиріччя характеризувалося значними перепадами температур і рясними опадами.

При цьому слід зазначити, що в цілому за літо середньомісячна температура на 0,5-1,5 °С перевищувала багаторічну, а кількість опадів перевищувала норму в 1,5 разу. Мінлива погода з рясними дощами значно утруднила жнива. Масове збирання зернових почалося із запізненням і тривало до кінця серпня в складних погодних умовах. Рясні опади призвели до полягання зернових на значній території Причорноморської степової зони. Це сприяло інтенсивній вегетації рослинності і як наслідок – росту чисельності звичайної полівки, зайця-русака, іксодових кліщів і їх екстенсивному розселенню [15]. До другої половини літа суттєво зросли займані площі та щільність поселень звичайної полівки. А вже до осені 1988 р. чисельність дрібних ссавців у степовій зоні України стала зростати, досягаючи 60 % і більше. Факт частого попадання гризунів у давилки «Геро» вимагав від регіональних служб захисту рослин спеціальних заходів для винищування їх на полях у зв'язку з великими втратами посівів овочевих і зернових культур.

Починаючи з перших чисел серпня 1989 р., експедиційним загonom Одеської протичумної станції була розпочата робота з вивчення біоценозної та просторової структури знову виниклого природного осередку туляремії.

Був проведений пошук полеглих тварин, а також збір погадок хижих птахів і калу хижих ссавців. Усього за цей період обстеження було відпрацьовано 9355 пастко/ночей, у т.ч. на полях колгоспу, присадибних ділянках і прилягаючих до них непридатних землях поблизу дренажної системи. При цьому виловлено 1151 дрібний ссавець 8 видів. При дослідженні матеріалу з довкілля було виділено 15 культур туляремійного мікроба (з води 5 культур, з гнізд полівок звичайних – 3, від мишоподібних гризунів: полівок звичайних – 2, миші лісової – 1, миші хатньої – 1, сірого пацюка – 1 і від зайців – 2).

Видовий склад і чисельність реальних і потенційних носіїв і переносників збудника туляремії в природному осередку туляремії свідчить про складну біоценотичну структуру наземної екосистеми, що послужила основою для сприятливого циркулювання збудника туляремії за допомогою численних функціональних зв'язків усіх компонентів-підсистем природного осередку – наземного (повітряного), підземного (гніздово-норового) і водного біоценозного комплексу.

² ДДЗС – Дунай-Дністровська зрошувальна система була першою чергою проекту Мінводгоспу СРСР з перенесення води Дунаю через Дністер у Дніпро.

Формування знову виниклого осередку мабуть відбувалося в такий спосіб: поливна вода з Дунай-Дністровської зрошувальної системи, а також дощові стоки могли контамінувати воду дренажного каналу, що перетинає з півночі на південь село Вишневе, у результаті природних змивів туляремійних бактерій або безпосередньо через транзитний перенос збудника з водно-болотних угідь Стенцовсько-Жебриянівських плавнів, де є заплавно-болотний осередок туляремії. Активізація природного осередку, можливо, відбулася за рахунок ондатри, ядро поселень якої знаходиться в дельті Дунаю і Стенцовсько-Жебриянівських плавнях і де вона є одним з характерних носіїв збудника туляремії у водно-болотних екосистемах [1]. Міграція цих звірків зі Стенцовсько-Жебриянівських плавнів (стара частина дельти Дунаю) по гідрологічних мережах цілком очевидна, тому що дамби всіх магістральних і радіальних каналів пориті норами цього звірка.

Слід також зазначити, що в прилягаючих до каналу наземних екосистемах ключовими ланками в біоценозних зв'язках туляремійного осередку виступали звичайні полівки, хатні миші, зайці-русаки і зрідка, через свою нечисленність, звичайні хом'яки.

Причому тісні біоценозні зв'язки зазначених членів наземної і водної осередкових екосистем, насамперед, інфікованих звичайних полівок з гризунами інших видів, забезпечили залучення в епізоотію туляремії домовиків, лісових мишей і навіть представника другої групи чутливості – сірого пацюка. Інтенсифікація паразитарних міжвидових контактів між гризунами, на нашу думку, відбулася в другій половині літа, коли після збирання сільськогосподарських культур, а також випалювання стерні зернових гризуни сконцентрувалися в стаціях переживання, які були представлені на той період схилами дренажного каналу, що заросли бур'янистою рослинністю.

Зараження туляремією жителів с. Вишневе відбувалося, крім безпосереднього контакту з водою дренажного каналу, очевидно, і через воду колодязів, тому що в деяких з них, при проведенні епідеміологічного розслідування, виявлена інтенсивна фільтрація води з дренажного каналу.

Висновки

1. Осередок туляремії в Дунай-Дністровському межиріччі України уперше проявив свою епізоотичну й епідемічну активність наприкінці 40-х років минулого сторіччя.

2. Активне антропогенне перетворення степових ландшафтів (масова оранка, формування захисних лісосмуг, інтенсивна хімізація сільського господарства, різке скорочення гідроморфних територій та ін.) сприяло різкій зміні видової розмаїтості і чисельності основних носіїв, розриву біоценозних зв'язків в осередкових екосистемах, що призвело до глибокої депресії епізоотичного процесу і помилково було оцінено як повна ліквідація природного осередку, що послужило підставою для припинення імунізації населення і проведення моніторингу за осередковою екосистемою.

3. Гідромеліоративне втручання, пов'язане з будівництвом магістрального каналу Дунай-Дніпро, призвело до відновлення гідроморфних ландшафтів, створення сприятливих умов для збільшення видової розмаїтості носіїв і переносників, формування колишніх біоценозних взаємозв'язків осередкової екосистеми і, як результат, – відновлення епізоотичної активності природного осередку.

4. Осередок туляремії в Дунай-Дністровському межиріччі свідчить про те, що навіть кардинальні перетворення природних екосистем під впливом господарської діяльності людини можуть тільки тимчасово призупинити активність осередкової екосистеми, що свідчить про її стійкість і необхідність періодичного еколого-епізоотологічного контролю, регулярність якого повинна визначатися циклічністю атмосферних процесів і зв'язаних з ними комплексів екологічних умов.

Література

1. Олсуфьев Н.Г. Об антропогенном воздействии на очаги туляремии в СССР // Антропогенное воздействие на условия существования природных очагов болезней человека. – М., 1985. – С. 11-23.
2. Сергеев Г.К., Приз Н.Ф., Компанцев Н.Ф. и др. Перспективы профилактики туляремии в Украинской ССР // Тез. докл. X Укр. респ. съезда микробиологов, эпидемиологов и паразитологов. – Киев, 1980. – С. 59-60.
3. Виноград Н.О., Козак Л.П., Василишин З.П., Луговський Е.І. Ендемічність території Львівщини із туляремії // Аналі Мечниковського інституту. – 2003. – № 4-5. – С. 113-114.
4. Кучерук В.В. Анализ современных направлений и дальнейшие задачи изучения природно-очаговых болезней человека // Природно-очаговые болезни человека. – М.: Медицина, 1979. – С. 5-14.
5. Милютин Н.Г. Распространение и структура природных очагов туляремии левобережной лесостепи и смежных районах степи Украины // Проблемы паразитологии: Тр. Укр. науч. общ-ва паразитологов. – 1964. – № 3. – С. 277-286.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

6. Сергеев Г.К., Приз Н.Ф., Компанцев Н.Ф. и др. Изучение географического распространения туляремии и ее профилактики в Украинской ССР // Природно-очаговые инфекции и инвазии на территории СССР. – Л., 1983. – С. 41-45.

7. Бощенко Ю.А. Эволюция активности природных очагов туляремии в степной зоне Северо-Западного Причерноморья // Аналіз Мечниковського інституту. – 2001. – № 1. – С.54-57.

8. Олсуфьев Н.Г., Мещерякова И.С. Природные очаги туляремии и их антропогенная трансформация // Тез. докл. XII Всесоюз. конф. по природной очаговости болезней. – М., 1989. – С. 119-121.

9. Русев И.Т. Пусковые механизмы активности природных очагов туляремии в степной зоне Северо-Западного Причерноморья // Наукові та практичні аспекти боротьби з інфекціями в Україні на межі сторіч. – Київ-Одеса, 2000. – С. 38-39.

10. Бессалов В.С., Король А.Г. Интенсивность зараженности возбудителем различных объектов в природном очаге туляремии на о. Бирючем Херсонской области // Проблемы особо опасных инфекций. – 1972. – Вып. 6(28). – С. 117-121.

11. Загороднюк И.В., Березовский В.И. *Mus spicilegus* (Mammalia) в фауне Подолии и северная граница ареала этого вида в Восточной Европе // Зоологический журнал. – 1994. – Т. 73, вып. 6. – С. 110-119.

12. Котенкова Е.В., Мешкова Н.Н., Шутова М.И. О крысах и мышах. – М.: Наука, 1989. – 170 с.

13. Русев И.Т. Характер обитания курганчиковой мыши на агроценозах северо-западного Причерноморья // VII Всесоюз. совещ. по грызунам. – Свердловск, 1988 – Т. 3. – С. 131-132.

14. Максимов А.А. Природные очаги туляремии в СССР. – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1960. – 290 с.

15. Русев И.Т. Прорыв Сасыкской блокады: тернистый путь возрождения жемчужины Причерноморья. – К., 2001. – 461 с.

16. Русев И.Т. Озеро Сасык в плену экологического безумия. – Киев.: Информ. агенство «Эхо-Восток», 1995. – 165 с.

NATURAL FOCI OF TULARAEMIA IN KANUBE-KNIESTER REGION OF UKRAINE

Yu.A. Boshchenko, I.T. Rusev, L.Ya. Mogilevsky

SUMMARY. The article is devoted to the problem of preservation of bacteria *Francisella tularensis* in step coastal zone of West part of the Black sea during the long period. Key factor decreasing of activity of natural foci is anthropogenic influence to the step landscapes and its biota during second half of XX century.

New activity of natural foci appeared after implementation of big hydro melioration project in former USSR – construction of Danube-Dniester-Dnepr irrigation system and as result – forming new ecological condition and corridors for all ecosystem of tularaemia in Danube-Dniester coastal region of Ukraine.

The practical recommendation is to implement eco-epizootological monitoring to collect data for developing practical management of this natural foci's disease.

© Москалюк В.Д., 2004
УДК 616.921.5-085.23

В.Д. Москалюк

ЛАФЕРОНУКОМПЛЕКСНОМУЛІКУВАННІХВОРИХНАГРИПА

Буковинська державна медична академія

Встановлено, що інгаляційне введення лаферону в дозі 500000 МО впродовж перших трьох днів хвороби приводить до швидкого зникнення клінічних ознак недуги та нормалізації показників імунного захисту організму. Відмічено, що лаферон позитивно впливає на рівень IgE у сироватці крові та сприяє звільненню організму від вірусних антигенів уже в період ранньої реконвалесценції.

Незважаючи на значні успіхи в галузі сучасної хіміотерапії та вакцинопрофілактики, грип і ГРЗ за-

лишаються наймасовішими захворюваннями людини [1-4]. Перенесені вірусні респіраторні хвороби можуть сприяти формуванню хронічних патологічних процесів не тільки в дихальних шляхах (у тому числі інфекційно-алергічних – бронхіальна астма), але й в інших органах і системах (у серці – міокардит, у нирках – гломерулонефрит, у нервовій системі – неврит, невралгія) [5].

Відкриття цитокінів в останні роки і встановлення їх значення в патогенезі захворювань визначили пріоритети їх дослідження при різних па-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали і методи

тології, в тому числі при респіраторних вірусних інфекціях [3]. Вивчення цитокинів важливе для розуміння патогенезу і природи патогенності вірусів. Дослідження цитокинового статусу має важливе значення для клінічної практики. Цитокиновий статус відображає індивідуальну первинну реакцію на вірусний агент і дозволяє оцінити характер перебігу процесів і прогнозувати вислід недуги, а також оцінити ефективність терапії, особливо при застосуванні засобів з імуномодулювальною та імунокоригувальною активністю, серед яких головне значення відводиться препаратам інтерферонів (ІФН) і їх індукторів.

Тепер існує досить багато рекомбінантних інтерферонів (роферон, реалдирон, віферон, інтрон-А та ін.), які широко застосовуються в практиці. Проте всі вони іноземного виробництва і тому дорогі. Ми вивчали ефективність дії вітчизняного протівірусного засобу лаферону. Це засіб, що містить лейкоцитарний (рекомбінантний) інтерферон людини, який повністю ідентичний інтерферону α -2b, синтезується лейкоцитами крові донорів у відповідь на дію вірусу – інтерфероногена.

Для контролю застосування препаратів ІФН і їх індукторів вдаються, в основному, до визначення кількісного вмісту цитокинів у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА). Цей метод дозволяє проводити моніторинг широкого спектру цитокинів (ІФН, ІЛ, ФНП- α та ін.) у периферичній крові в процесі лікування. Незважаючи на те, що при грипозній інфекції та інших ГРВІ на моделях тварин відмічені значні зміни в інтерфероновому статусі і вмісті цитокинів у сироватці крові, в клініці подібні спостереження поодинокі [3]. У літературі немає робіт, присвячених вивченню інгаляційного введення лаферону при грипі.

У зв'язку з цим, метою дослідження було оцінити вплив аерозольного застосування лаферону на особливості клінічного перебігу та стан цитокинового статусу хворих на грип А в динаміці хвороби і розробити рекомендації щодо лікування.

Під спостереженням перебувало 117 хворих на грип А, госпіталізованих в інфекційне відділення військового госпіталю, віком від 18 до 20 років.

Для розшифрування етіології грипу використовували імуноферментні тест-системи російського «Підприємства з виробництва діагностичних препаратів» (м. Санкт-Петербург), за допомогою яких визначали антитіла класу IgM до вірусів грипу А. Результати ІФА вираховували спектрофотометрично при довжині хвилі 400 нм.

Визначення кількісного вмісту інтерферонів α , γ , секреторного імуноглобуліну А та імуноглобуліну Е проводили також за допомогою тест-систем того ж виробництва імуноферментним аналізатором «Уніплан», фірми «Пікон».

Всі обстежені отримували базисну терапію, що включала дезінтоксикаційні та нестероїдні протизапальні засоби, вітаміни та ін. (контрольна група). Хворі основної групи (52) разом з базисною терапією отримували лаферон у вигляді інгаляцій в дозі 500 тис. МО 1 раз на день протягом перших трьох днів хвороби.

Інгаляційне введення лаферону здійснювали за допомогою компресорного небулайзера «Бореал», фірми «*Flaet Nuova*» (Італія).

Результати досліджень та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що аерозольне застосування лаферону на фоні базисної терапії в перші три дні хвороби сприяло швидшому зникненню всіх ознак недуги: підвищеної температури тіла і проявів інтоксикації – нездужання, адинамії та зниження апетиту, рідше – болю голови, у м'язах і очних яблуках, блювоти.

При цьому температурна реакція та інтоксикація зникали швидше на 1,28 та 1,16 дня відповідно, а катаральні ознаки приблизно на 2,50 дня, ніж у пацієнтів контрольної групи ($P < 0,05$).

Особливо чітко був показаний позитивний вплив лаферону на динаміку температурної реакції (табл. 1). Якщо до початку лікування її висота була однаковою в обох групах хворих, то уже

Таблиця 1

Результати дослідження лікувальної ефективності інгаляційного введення лаферону у хворих на грип А

Лікування	Кількість хворих	Тривалість клінічних ознак у днях ($M \pm m$)				
		Температурна реакція	Інтоксикація	Катаральні прояви		
				Риніт	Кашель	Сльозотеча
Базисна терапія	65	3,54 $\pm$ 0,12	4,40 $\pm$ 0,18	5,22 $\pm$ 0,34	5,60 $\pm$ 0,22	5,30 $\pm$ 0,16
Інгаляція лаферону	52	2,26 $\pm$ 0,13*	3,24 $\pm$ 0,15*	3,64 $\pm$ 0,26*	3,40 $\pm$ 0,32*	3,20 $\pm$ 0,28*

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

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

через день після початку застосування лаферону кількість пацієнтів з підвищеною температурою тіла достовірно скоротилась.

Встановлено також, що застосування лаферону позитивно впливало на клітинну і гуморальну ланки імунітету, сприяючи ліквідації дисбалансу популяційного складу імунокомпетентних клітин, що виник в результаті захворювання. На його фоні нормалізувався імунорегуляторний індекс (CD4/CD8) і активізувалась індукція як γ -, так α -інтерферонів у 2,0 і 1,6 разу відповідно. Крім того, інгаляційне введення лаферону сприяло суттєвому підвищенню вмісту основного фактора місцевого імунітету – секреторного імуноглобуліну А порівняно з хворими контрольної групи, в яких виявлено зниження його рівня ($2,7 \pm 0,3$ мкг/мл і $0,6 \pm 0,3$ мкг/мл відповідно), що свідчить про погіршення захисної функції слизової носоглотки.

У кожного другого хворого на початку хвороби підвищувався вміст показника алергізації – IgE у сироватці крові. На фоні лікування лафероном у 44 (84,6 %) осіб цей показник нормалізувався. У 46 (79,3 %) хворих контрольної групи в період реконвалесценції вміст IgE у сироватці крові ще залишався підвищеним. Отже, лаферон зменшує алергізацію організму.

Відзначено також, що лаферон практично в усіх осіб сприяв звільненню організму від вірусних антигенів у носових ходах уже в період ранньої реконвалесценції, на відміну від осіб контрольної групи, оскільки 26 (44,8 %) з них у цей час ще не звільнилися від антигенів вірусів.

Необхідно відзначити, що в жодному випадку побічних ефектів на введення лаферону не розвивалось. У цілому, лікувальна ефективність препарату оцінювалась як добра.

Середня тривалість недуги серед осіб, які отримували лаферон, становила 5,8 доби, в контрольній групі – 7,4 доби ($P < 0,001$).

Таким чином, проведені клініко-лабораторні спостереження показали, що інгаляційне введення лаферону має виражену лікувальну ефективність при грипі А у дорослих і повинно широко застосовуватись у практичній роботі лікарів-інфекціоністів.

Висновки

1. Інгаляційне введення лаферону в дозі 500000 МО впродовж перших трьох днів хвороби сприяє швидкому зникненню клінічних проявів грипу А та нормалізації показників імунного захисту організму.

2. Лаферон впливає на зменшення рівня IgE у сироватці крові – показника алергізації організму.

3. Лаферон сприяє звільненню організму від вірусних антигенів уже в період ранньої реконвалесценції.

Література

1. Ершов Ф.И., Чижов Н.П., Тазулахова Э.Б. Противовирусные средства. – С.-Пб.: Гиппократ, 1993. – 104 с.
2. Ершов Ф.И., Новохатский А.С. Интерферон и его индукторы. – М.: Медицина, 1980. – 176 с.
3. Исаков В.А. Современная терапия и реабилитация больных тяжелыми формами гриппа // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3., № 3 – С. 385-389.
4. Камышенцев М.В., Стефанов В.Е. Грипп: путь решения проблемы. – С.-Пб.: ЭЛБИ-С-Пб, 2002. – 240 с.
5. Возианова Ж.И., Ковалева Н.М. Острые респираторные заболевания (клиника, диагностика, лечение) // Сучасні інфекції. – 1999. – № 1. – С. 16-22.

LAFERON IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLUENZA A

V.D. Moskaliuk

SUMMARY. It has been established that laferon inhalation introduction in a dose of 500 000 MU during the first three days of the disease results in a rapid disappearance of clinical signs of the disease and normalization of the indices of the organism immune protection. It has been noted that laferon has a positive effect on the level of IgE in blood serum and promotes the releasing of the organism from viral antigens already during the period of early convalescence.

В.М. Козько, Д.В. Кацапов, М.І. Краснов, О.М. Винокурова, Г.І. Граділь

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ АРБІДОЛ-ЛЕНС
У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГРИП І ГРВІ

Харківський державний медичний університет

З метою вивчення клінічної ефективності протівірусного препарату арбідол-ленс обстежено 70 хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). При порівняльному аналізі клінічного перебігу ГРВІ залежно від терапії доведено, що арбідол-ленс сприяє скороченню тривалості інтоксикації та респіраторних проявів захворювання. Наведені результати раннього призначення протівірусного засобу дозволяють рекомендувати його для профілактики ГРВІ.

Важливість проблеми пошуку ефективних засобів лікування та профілактики грипу й інших ГРВІ зумовлена їх масовістю, високою сприйнятливістю населення до них, значним відсотком ускладнень. Щорічно в Україні на них хворіє від 10 до 14 млн осіб, що становить 25-30 % усієї захворюваності та завдає величезних збитків. Захворюваність залишається високою; смертність від цих недуг та їх ускладнень поки що не має тенденції до зниження, навпаки, помітна стабілізація і, навіть, підвищення [1]. Хоч рівень летальності від ГРВІ в США становить 0,01 %, спостерігається тенденція до зростання цього показника [2-4]. Незважаючи на значну кількість розроблених антибактерійних препаратів, в умовах суперінфекції, збудники якої мають високу вірулентність і спорідненість до тканини легень, констатуються незадовільні результати лікування. У зв'язку зі швидко прогресуючим запальним процесом у паренхімі легень, який супроводжується вираженою інтоксикацією, дихальною та серцево-судинною недостатністю, в 0,1-2 % випадків настає зрив компенсаторно-приспосувальних механізмів, який приводить до смерті хворого [5]. Погіршення екологічного фону, зниження реактивності та значна алергізація населення не завжди дозволяють застосувати оптимальний антибіотик або їх комбінацію, що в поєднанні зі значною стійкістю мікрофлори до деяких препаратів стає передумовою для неефективного лікування гострої та розвитку затяжної пневмонії у 22,7-38,4 % хворих [5, 6].

Спектр етіологічних факторів, що викликають гостре ураження респіраторного каналу та паренхіми легень, дуже значний. Етіологія ГРВІ частіше зумовлена вірусами грипу А і В, респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусом герпесу, риновірусом. Актуальними залишаються питання пошуку препаратів для профілактики і лікування грипу та ГРВІ, особливо на ранньому етапі, враховуючи обмежені можливості практичних лікарів у диференціальній діагностиці цих захворювань на догоспітальному етапі. У зв'язку з цим заслуговує на увагу новий протівірусний препарат арбідол-ленс, ефективний відносно вірусів грипу А і В. Молекулярно-біологічні особливості дії препарату зумовлені здатністю пригнічувати репродукцію вірусу на ранніх етапах, а також сприяти індукції інтерферону. На відміну від амантадину та ремантадину, арбідол пригнічує звільнення нуклеокапсиду від поверхневих протеїнів, нейрамінідази та ліпідної оболонки [7].

Мета дослідження – вивчити ефективність препарату арбідол-ленс в якості засобу для лікування і профілактики грипу, ГРВІ та їх ускладнень.

Матеріали і методи

Досліджено 70 хворих на грип та ГРВІ, які лікувалися в обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харків. Хворих було поділено на 2 групи. Основна група (33 особи) отримувала в комплексі лікування препарат арбідол-ленс в таблетках по 0,2 г тричі на день протягом 3 діб, починаючи з перших діб недуги. Контрольну групу склали 37 пацієнтів, які отримували патогенетичне лікування. Ефективність терапії оцінювали з урахуванням динаміки клінічних, лабораторних показників. Як в основній, так і в контрольній групі хворі найчастіше були госпіталізовані на 2-у добу недуги – 69,7 та 61,1 % відповідно. Групи були репрезентативними за віком і статтю.

Результати досліджень та їх обговорення

Етіологічний спектр збудників було представлено в основній групі грипом А2 (H3N2) – 81,8 %

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

хворих, парагрипом – 12,1 %, грипом В – 6,1 %. Подібним чином в контрольній групі хворі на грип А2 становили 63,7 %, грип В – 24,2 %, парагрип – 12,1 %. У пацієнтів основної та контрольної груп переважав середній ступінь тяжкості – 60,6 і 52,8 % відповідно. Легкий ступінь встановлено в 36,4 % хворих основної і 44,4 % – контрольної групи. В 1 пацієнта основної групи недуга мала тяжкий ступінь – грип А2, ускладнений абсцедуючою пневмонією, що закінчилась летально. У контрольній групі тяжке захворювання також спостерігалось в 1 особи. Таким чином, групи хворих були однорідні за етіологічною структурою і тяжкістю недуги.

Встановлена добра переносність препарату арбідол-ленс усіма хворими. Під час лікування побічних ефектів не було.

У всіх пацієнтів основної та контрольної груп встановлено переважно гострий початок недуги з високою температурною реакцією. Симптоми інтоксикації проявлялись болем голови (100,0 %), нездужанням (100,0 %), ознобом у 78,7 % хворих основної і 55,6 % контрольної групи, міалгіями та артралгіями у 81,2 % осіб основної і 77,8 % контрольної груп відповідно. Гіперемія та помірний набряк шкіри обличчя також спостерігались у частини пацієнтів. У всіх пацієнтів основної і 83,3 % контрольної групи визначали гіперемію склер, різь в очах на висоті інтоксикації. Гіпертрофія (зернистість) лімфатичних утворень слизової оболонки ротоглотки виявлена у 72,7 % хворих основної і 75,0 % контрольної групи, гіперемія – відповідно у 90,9 і 100,0 %. Ураження дихальних шляхів проявлялось слизистими виділеннями з носових ходів в 60,6 % осіб основної та 58,3 % контрольної групи, болем і першінням у горлі – відповідно в

63,6 і 36,1 %. Кашель переважно був нападopodobним, супроводжувався болями та дертям за грудиною. Над поверхнею легень прослуховували сухі хрипи у 15,2 % хворих основної і 38,9 % – контрольної групи.

Грип і ГРВІ супроводжувались ураженням дихальних шляхів, часто на декількох рівнях. Найчастіше розвивалися риніт, фарингіт і трахеїт. У 6,1 % пацієнтів основної групи і 2,8 % контролю діагностовано пневмонію.

У 80,0 % хворих основної та 86,0 % контрольної груп виявлено відносний лімфоцитоз. Лейкопенія була зареєстрована відповідно у 35,2 і 35,9 %. Зміни в загальному аналізі сечі засвідчували помірну протеїнурію (до 0,02 г/л), лейкоцитурію, незначну кількість циліндрів.

Після призначення препарату арбідол-ленс у 70,1 % хворих відмічено швидке літичне зниження температури тіла (табл. 1). Вона нормалізувалась вже на $(2,59 \pm 0,51)$ день від початку лікування, що достовірно раніше, ніж у контрольній групі. Разом з тим, інші ознаки інтоксикації (біль голови, озноб, ретроорбітальний біль, міалгії та артралгії) також зникали раніше після призначення препарату. Крім того, у результаті призначення цього препарату достовірно вкорочувалась тривалість кашлю $(4,15 \pm 0,81)$ доби проти $(5,60 \pm 0,20)$ у контрольній групі. Виділення слизо-гнійного харкотиння, жорстке дихання і сухі хрипи над різними ділянками легень у хворих основної групи також визначались рідше.

Цей ефект може бути зумовлений відомою імунomodulatoryною, прямою противірусною та антиоксидантною дією препарату [7, 8], що робить його ефективним засобом для профілактики гри-

Таблиця 1

Тривалість симптомів грипу і ГРВІ при різних методах лікування (доби, $M \pm m$)

Ознака	Основна група	Контрольна група	P
Гарячка	$2,59 \pm 0,51$	$5,19 \pm 0,20$	$<0,05$
Слабкість	$3,78 \pm 0,70$	$4,01 \pm 0,20$	$>0,05$
Біль голови	$2,44 \pm 0,48$	$3,01 \pm 0,31$	$>0,05$
Озноб	$1,83 \pm 0,36$	$2,48 \pm 0,10$	$>0,05$
Міалгії та артралгії	$1,79 \pm 0,35$	$2,50 \pm 0,10$	$>0,05$
Ринорея	$3,10 \pm 0,61$	$3,80 \pm 0,20$	$>0,05$
Біль в горлі	$2,48 \pm 0,49$	$3,12 \pm 0,20$	$>0,05$
Біль в очах	$1,77 \pm 0,35$	$3,15 \pm 0,10$	$<0,05$
Кашель	$4,15 \pm 0,81$	$5,60 \pm 0,20$	$<0,05$
Гіперемія задньої стінки глотки	$3,85 \pm 0,76$	$4,18 \pm 0,20$	$>0,05$
Зернистість слизових оболонок ротоглотки	$3,10 \pm 0,40$	$3,62 \pm 0,10$	$>0,05$
Склерит і кон'юнктивіт	$3,80 \pm 0,50$	$3,61 \pm 0,30$	$>0,05$

пу і ГРВІ. Крім того, призначення вже у першу добу захворювання арбідол-ленсу може відігравати роль у запобіганні ускладненням. У 8 хворих на грип препарат застосовано з першого дня недуги, що привело до скорочення проявів респіраторного синдрому на 2-3 дні. Ці дані збігаються з результатами інших досліджень, які свідчать про можливість досягнення максимального ефекту при застосуванні препарату арбідол-ленс з моменту виникнення перших симптомів грипу і ГРВІ [8, 9]. Крім того, при використанні зазначеного препарату при лікуванні ГРВІ не спостерігалось помітної різниці ефекту залежно від етіології недуги.

Висновки

1. Призначення препарату арбідол-ленс дає змогу знизити тривалість ознак інтоксикації, що може бути пов'язане з його прямою протівірусною та імуномодулювальною дією. З урахуванням отриманих результатів максимальний ефект досягається при призначенні препарату протягом перших 1-2 діб захворювання.

2. Препарат арбідол-ленс ефективний у профілактиці і терапії грипу та ГРВІ і знижує частоту виникнення бактерійних ускладнень – бронхіту і пневмонії.

Література

1. Щербинська А.М., Руденко А.О. Профілактика грипу та гострих респіраторних захворювань // Журнал практичного врача. – 1997. – № 1. – С. 4-5.
2. Calfee D.P., Hayden F.G. New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors // Drugs. – 1998. – V. 56, N 4. – P. 537-553.
3. Foster D.A., Talsma A., Furumoto-Dawson A. et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalisation for

pneumonia in the elderly // Am. J. Epidemiology. – 1992. – V. 136. – P. 296-307.

4. von Itzstein M., Wu W.Y., Kok G.B. et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication // Nature. – 1993. – V. 363. – P. 418-423.

5. Пунин А.А., Дьяков М.Ю., Фаращук Н.Ф. Содержание свободной и связанной фракций воды и адгезивные свойства мокроты у больных острыми очаговыми пневмониями // Терапевт. архив. – 1991. – Т. 63, № 3. – С. 37-39.

6. Winkelsen W. Determinants of world health // Amer. J. Probl. Health. – 1992. – V. 82. – P. 931-932.

7. Глушков Р.Г., Фадеева Н.И., Ленева И.А. и др. Молекулярно-биологические особенности действия Арбидола – нового противовирусного препарата // Здоров'я України. – 2002. – № 12 (61). – С. 35.

8. Сенькова Е.П., Грачева И.Ю., Готвинская Т.П. и др. Изучение иммуномодулирующей активности арбидола // Русский мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 16. – С. 17.

9. Учайкин В.Ф., Шустер А.М., Кладова О.В. и др. Арбидол в профилактике и лечении гриппа и других острых респираторных инфекций у детей // Педиатрия. – 2002. – № 6. – С. 7-9.

EFFICACY OF REMEDY ARBIDOL-LENS IN PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLUENZA AND ARVI

V.M. Kozko, D.V. Katsapov, M.I. Krasnov,
O.M. Vynokurova, H.I. Hradil

SUMMARY. 70 patients with acute respiratory viral infections (ARVI) were observed with study purpose of clinical efficacy of antiviral remedy apbidol-lens. Arbidol-lens promotes the shortening of intoxication duration and respiratory features of disease in comparative analysis of ARVI clinical course on dependence of therapy. Presented results of early antiviral remedy usage allow to prescribe it for prophylaxis of ARVI.

М.А. Андрейчин, Н.Г. Завіднюк

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИКЛОФЕРОНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОПЕРІЗУВАЛЬНИЙ ГЕРПЕС

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Обстежено 54 хворих на різні клінічні форми оперізувального герпесу (ОГ). Апробовано індуктор ендogenousного інтерферону утворення циклоферон. Динаміка більшості клінічних та імунологічних показників свідчила про вищу ефективність поєднаного застосування ацикловіру і циклоферону.

Із родини герпес-вірусів, що нараховує 8 типів, особливу увагу привертає *Varicella Zoster Virus* (VZV). Первинне інфікування цим вірусом проявляється клінікою вітряної віспи, сприйнятливість до нього становить майже 100 %. Сам вірус не елімінується з організму, а залишається переважно в задніх корінцях, задніх рогах і міжхребцевих гангліях спинного мозку. Пожиттєве персистування VZV в організмі людини зумовлено його здатністю вмонтовувати свою ДНК у нейрони регіонарних гангліїв чутливих нервів периферичної нервової системи. Цей спосіб збереження паразитарного геному веде до того, що імунна система «не бачить» ДНК вірусу і не реагує на неї [1].

ОГ – рецидив VZV-інфекції, який виникає внаслідок активації вірусу. До неї призводить зниження реактивності організму під впливом різноманітних екзо- та ендogenousних чинників, серед яких можна виділити СНІД, грип, інші ГРВІ, тяжкі хронічні захворювання, білково-енергетичну недостатність з дефіцитом мікроелементів і вітамінів, автоімунні захворювання, злоякісні новоутвори, хронічні інтоксикації, дію фізичних (іонізуюче випромінювання) і хімічних факторів (хіміотерапія, наркотики), порушення нейрогормональної регуляції (стреси, психічне перевантаження) [2]. Останнім часом почастішали випадки ОГ в осіб молодого віку. Ця патологія може набувати тяжкого перебігу й супроводжуватись серйозними ускладненнями.

Хронологічно першим у ряді противірусних препаратів став ациклічний аналог одного з триплетів ДНК нуклеозидів – ацикловір – 9[(2-гідроксиетокси)-метил]-гуанін, синтезований в середині 70-х років збіглого століття і випущений у практи-

ку під назвою «зовіракс». В інфікованій клітині в процесі розмноження герпес-вірусів цей псевдонуклеозид після трьохкрокового фосфорилування вірусною тимідинкіназою підхоплюється вірусною ДНК-полімеразою і вбудовується в кінцеві ділянки ДНК нової генерації віріонів. У подальшому ця початкова ділянка вірусної ДНК не розпізнається, тому копіювання ДНК, а отже і реплікація вірусів зупиняється. Специфічність дії ацикловіру полягає в тому, що його можуть використовувати лише ферменти герпес-вірусів.

Враховуючи відносно високий рівень захворюваності на ОГ на фоні зниженої реактивності організму, часті ускладнення, які значно погіршують якість життя й обумовлюють тривалу непрацездатність хворого, доцільно вивчити нові схеми лікування ацикловіром, зокрема із застосуванням індуктора інтерферону утворення циклоферону.

Матеріали і методи

В умовах клініки під спостереженням перебувало 54 хворих з різними клінічними формами ОГ. Їх було розділено на три групи. I (група порівняння) – 21 пацієнт, які в комплексному лікуванні отримували ацикловір [3] по 400 мг 5 разів на добу *per os* протягом 7 днів; II – 18 осіб, котрі отримували циклоферон [4] по 2 мл 12,5 % розчину внутрішньом'язово в 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й день; III – 15 хворих, яких лікували циклофероном і ацикловіром за вище зазначеними схемами. Оцінку лікувальної ефективності проводили на підставі динаміки основних клінічних симптомів і деяких імунологічних показників (Т- і В-лімфоцити та їх субпопуляції).

Результати досліджень та їх обговорення

Майже у всіх хворих на ОГ до лікування виявлено суттєві зміни основних показників імунної системи – зниження вмісту Т-лімфоцитів, зростання кількості недиференційованих і низькодиференційованих клітин, тенденцію до зниження числа активних Т-клітин. Крім того, значно знижувався

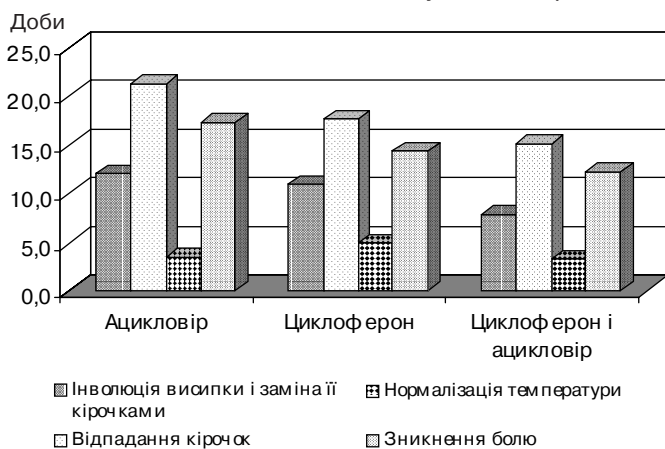
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вміст Т-супресорів, за рахунок чого збільшувався теофіліновий коефіцієнт. Отже, виявлені зміни засвідчили наявність у хворих на ОГ розбалансування клітинної ланки імунної відповіді.

Результати лікування у групах порівняння визначали за строками інволюції шкірних проявів недуги, нормалізації температури тіла та припинення болю. Бнали до уваги динаміку показників клітинної ланки імунітету.

Аналіз клінічних даних показав найкращі результати в III групі. Так, застосування комбінованої терапії скоротило строки інволюції висипки та появи кірочок з $(12,1 \pm 1,9)$ в I групі до $(7,8 \pm 0,7)$ доби у III групі, відпадання кірочок – з $(21,3 \pm 2,5)$ до $(15,2 \pm 1,6)$ доби відповідно і зникнення болю – з $(17,4 \pm 3,0)$ до $(12,2 \pm 1,9)$ доби ($P < 0,05$), нормалізації температури тіла – з $(3,5 \pm 0,8)$ до $(3,2 \pm 0,4)$ доби. У II групі, що отримувала циклоферон, динаміка клінічних проявів ОГ також була кращою порівняно з I групою: інволюція висипки та поява кірочок спостерігалися на $(10,9 \pm 1,8)$ добу лікування, відпадання кірочок – на $(17,7 \pm 2,5)$ добу, припинення болю – на $(14,4 \pm 2,9)$ добу ($P < 0,05$) (мал. 1).

Після комбінованої терапії у III групі спостерігалися такі залишкові явища: у 44,4 % реконва-



Мал. 1. Клінічна ефективність лікування хворих на ОГ за опробованими схемами.

лесцентів – пігментації, в 11,1 % – рубці, у 22,2 % – парестезії, в 11,1 % – постгерпетична невралгія. Натомість у I групі пацієнтів – відповідно 61,9 %, 57,1 %, 47,6 % та 19,0 %.

Як видно з таблиці 1, при застосуванні монотерапії циклофероном (II група) зростала кількість загальних і активних Т-лімфоцитів, вміст недиференційованих клітин знижувався, а Т-хелперів підвищувався.

Комбіноване використання циклоферону та ацикловіру дозволило досягти і кращих показників імунного гомеостазу. Так, зростало число загальних Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій: Т-хелперів, Т-супресорів; відсоток недиференційованих та низько-диференційованих лімфоцитів знижувався.

Отриманий ефект можна пояснити тим, що після введення індуктора ендogenous інтерферону утворюється в організмі ініціюється синтез і довготривала циркуляція власних інтерферонів. Останні протидіють проникненню віріонів у клітини, пригнічують реплікацію віріонів, активують їх елімінацію, стимулюють клітинну ланку імунітету, зокрема диференціацію Т-клітин. Беручи до уваги різний механізм впливу ацикловіру та циклоферону на інфекційний процес, при лікуванні хворих на ОГ доцільно використовувати поєднання обох препаратів.

Висновки

1. У хворих на ОГ виявлено суттєвий дисбаланс клітинної ланки імунної системи.
2. Призначення циклоферону, поряд із помітним клінічним ефектом, суттєво сприяло нормалізації показників клітинної ланки імунітету.
3. Комбінована терапія циклофероном та ацикловіром показала кращі клінічні та імунологічні результати, ніж один з цих препаратів.

Таблиця 1

Показники клітинного імунітету у хворих на ОГ при різних методах лікування ($M \pm m$)

Препарат	n	Показники клітинного імунітету					
		Т-лімфоцити	Т-хелпери	Т-супресори	Т-активні	Т-неповні	0-лімфоцити
Ацикловір	21	$50,63 \pm 1,52$	$40,50 \pm 1,00$	$10,13 \pm 0,81$	$35,75 \pm 0,50$	$17,50 \pm 0,88$	$13,25 \pm 0,53$
Циклоферон	15	$59,88 \pm 1,83$	$47,63 \pm 1,86$	$17,85 \pm 0,95$	$37,88 \pm 0,45$	$15,75 \pm 0,98$	$9,38 \pm 0,55$
Ацикловір і циклоферон	18	$62,60 \pm 0,64$	$47,40 \pm 0,76$	$15,20 \pm 0,88$	$36,00 \pm 0,40$	$15,40 \pm 0,44$	$9,20 \pm 0,52$
Здорові особи (норма)		$67,40 \pm 2,20$	$50,10 \pm 1,80$	$17,20 \pm 1,40$	$38,30 \pm 0,60$	$13,10 \pm 0,80$	$7,80 \pm 1,20$

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. Після використання монотерапії циклофероном або комбінації циклоферону з ацикловіром залишкові явища зберігались значно рідше, ніж після лікування тільки ацикловіром.

Література

1. Arvin M. Varicella-Zoster Virus // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – P. 361-381.
1. Хахалин Л.Н. Герпес-вирусные инфекции в амбулаторной практике // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 31-34.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: АстроПринт, 1999. – 272 с.
3. Хахалин Л.Н., Абазова Ф.И. Лидер среди противовирусных препаратов // Мед. помощь. – 1995. – № 2. – С. 45-47.

4. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: Метод. реком. / Под ред. А.А. Руденко. – Киев, 2000. – 42 с.

THE EFFICIENCY OF CYCLOFERON IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE HERPES ZOSTER PATIENTS

M.A. Andreychyn, N.H. Zavidnyuk

SUMMARY. 54 patients with the different clinical forms of herpes zoster (HZ) were investigated. The efficiency of application of endogenous interferon inducer cycloferon in complex treatment of HZ patients was analysed. With the purpose of an estimation used the clinical data, dynamics of immunological parameters. The dynamics of the most of clinical data and immunological parameters showed the best results in group of patients, treated by combination of the drugs acyclovir and cycloferon.

© Копча В.С., 2004
УДК 616.935-06:616.34-008.87

В.С. Копча

ВІДДАЛЕНІЗМІНИМІКРОФЛОРИКИШОКПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГОГОСТРОГОШИГЕЛЬОЗУ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

У результаті клінічного дослідження та обстеження на дисбіоз 143 реконвалесцентів гострого шигельозу встановлено високу частоту порушень мікробіоценозу кишечника і виникнення хронічного коліту. Шигельозу Флекснера притаманне глибоке й триваліше порушення дисбіозу кишок, порівняно з дизентерією Зонне. Стабільне зниження кількості представників біфідофлори в усіх хворих, зміна кількості нормальних кишкових паличок і домінування умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) та кишкових паличок зі зміненими ферментативними властивостями диктують необхідність проведення своєчасної корекції дисбіозу, що формується.

Відома важлива роль нормальної мікрофлори у створенні колонізаційної резистентності кишечника, за допомогою якої контролюється якісний і кількісний склад умовно-патогенної мікрофлори і зберігається динамічна рівновага між мікроорганізмами, що населяють кишки і надходять ззовні [1, 2].

Встановлено, що при шигельозі дисбактеріоз розвивається в 70-100 % випадків [1-3]. Порушення мікробіоценозу кишечника супроводжується зниженням його бар'єрної функції та антагоністичної здатності кишкової флори. Дисбактеріоз кишечника затримує елімінацію збудника з організму і порушує репарацію слизової оболонки [2, 4]. Тому актуальним є не тільки діагностика і корекція такого патологічного стану в гострий період недуги, але й в реконвалесценції.

Метою дослідження було вивчити стан мікрофлори товстої кишки після перенесеного гострого шигельозу.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебували 143 реконвалесценти після гострого шигельозу (Зонне – 68, Флекснера – 75). Хворобу легкого ступеня перенесли 29 (20,3 %), середнього – 76 (53,1 %), тяжкого – 38 (26,6 %) обстежених осіб (табл. 1). Усі хворі – жінки віком 19-52 роки, які відбували покарання у виправній колонії.

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від тяжкості та виду шигельозу

Вид збудника	Ступінь тяжкості					
	Легкий (n=29)		Середній (n=76)		Тяжкий (n=38)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Зонне (n=68)	16	23,5	36	53,0	16	23,5
Флекснера (n=75)	13	17,3	40	53,4	22	29,3

У гострому періоді шигельозу в 103 осіб діагноз підтверджено бактеріологічно, в усіх – за допомогою ПЛР, виявляючи наявність ДНК шигел у випорожненнях і окремо в зішкребках зі слизової оболонки прямої кишки, отримуваних за допомогою щітки «ORI BRUSH Orifice Medical AB Lot 653». Враховуючи те, що усі пацієнти були з одного осередку, в якому у різні періоди виникали спалахи шигельозу Флекснера або Зонне, при відсутності бактеріологічного підтвердження вид шигельозу встановлювали на підставі епідеміологічних критеріїв. Хворі отримували механічно та хімічно щадну дієту, а також 5-денну терапію фуразолідом по 0,1 г 4 рази на добу. Перебіг недуги супроводжувався типовими проявами і тривав до 7 діб. Контролем служили проби, отримані від 40 практично здорових осіб пенітенціарної системи, умови утримання та харчування яких були такими ж, як і у хворих. Отримані результати наближалися до прийнятого нормального вмісту мікрофлори кишок [1, 5].

Мікробіологічний пейзаж калу вивчали згідно з методичними рекомендаціями [6]. Усі мікробіологічні дослідження виконували в Інституті мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України (м. Харків), за що висловлюємо щире подяку директору Інституту проф. Ю.Л. Волянському та завідувачці лабораторією бактерійних інфекцій, старшому науковому співробітнику С.А. Деркач. Отримані цифрові дані обробляли з використанням пакету прикладних програм MS Excel 2000 [7].

Результати досліджень та їх обговорення

На 2-4-й тиждень після клінічного одужання лише в 14 пацієнтів не було будь-яких симптомів ураження травного каналу. Інших, які перенесли шигельоз різної тяжкості, турбували несильний біль у животі або відчуття дискомфорту, кашкоподібні або водянисті випорожнення до 2-3 разів на добу. У 4 випадках зазначені диспепсичні прояви були яскравішими; виникли вони через 12-15 діб після гострого шигельозу і тому не могли бути проявами перенесеного захворювання. Ректороманоскопічне обстеження усіх пацієнтів засвідчило наявність катарального проктосигмоїдиту

різного ступеня (від мінімальних проявів до яскравого запалення).

Виявили взаємозв'язок між глибиною змін мікрофлори та клінічною формою й тяжкістю попереднього захворювання.

Так, у гострий період шигельозу Зонне легкого ступеня мікробіологічне дослідження, як правило, засвідчувало зниження концентрації ентеробактерій у випорожненнях, у тому числі коліформних анаеробів, які в нормальних умовах переважно колонізують тонку кишку.

У разі шигельозу Флекснера легкого ступеня мікробіологічні дослідження фекалій усіх пацієнтів свідчили про порушення мікрофлори кишечника зі зниженням кількості представників анаеробної флори: біфідофлора не перевищувала показник 10^5 КУО/г, а лактофлора – 10^4 КУО/г ($P < 0,05$). Відзначено зміни в групі основного показника аеробної нормофлори: зменшення кількості *E. coli* з нормальною ферментативною активністю і підвищення чисельності *E. coli* зі зниженою ферментативною активністю. Це є ознакою I ступеня дисбіозу, який реєструвався у 10 (76,9 %) з 13 таких хворих.

У період ранньої реконвалесценції (до 1 міс. після клінічного одужання) мікробний пейзаж випорожнень пацієнтів, які перенесли шигельоз Зонне чи Флекснера будь-якої клінічної форми, суттєвих змін не зазнавав. Однак у пізніші терміни кількість аналізованих мікроорганізмів суттєво не відрізнялася від показників здорових осіб.

У гострий період шигельозу середнього ступеня тяжкості, незалежно від його етіології, кількість ентерококів у товстій кишці перевищила фізіологічні показники в 10-100 разів. Недуга призвела не тільки до дисбалансу у нормофлорі, але й до заселення товстої кишки УПМ. Так, у цих хворих виявляли гемолітичну форму *E. coli* та частішу наявність епідермального стафілокока. Крім цього, у них знаходили одного з найагресивніших представників УПМ – *S. aureus*. У більшості недужих кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida* перевищувала фізіологічний показник у 10-100 разів.

Виявлене статистично достовірне збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*. У пацієнтів цієї групи, як правило, виявляли ще й протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) і цитробактер (*C. diversus*).

Розбалансованість екосистеми кишечника при шигельозі знайшла своє відображення в появі мікробних асоціацій УПМ в усіх хворих: з двох, трьох і, навіть, чотирьох видів. Асоціації складали: *E. coli* гемолітична, гриби роду *Candida*, *S. aureus* і *Proteus spp.*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

або *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна, гриби роду *Candida* і *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна і *Klebsiella spp.* або *Enterobacter spp.*, чи *Citrobacter spp.*

Встановили, що при середній тяжкості перенесеного шигельозу, незалежно від виду збудника, що його спричинив, як у розпал недуги, так і протягом перших 14 діб після клінічного одужання рівень біфідобактерій, лактобацил і лактозопозитивної кишкової палички був знижений ($P<0,05$; табл. 2). Не властиві для нормоценозу кишечника гемолітичні та слабоферментуючі форми *E. coli* виявлені у більшості пацієнтів. Умовно-патогенна мікрофлора у кількостях, що перевищують припустимі, виявлена в 30,0-34,2 % осіб; переважали грам-негативні бактерії – *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, ентеробактер, псевдомонади, цитробактер; в одичних випадках виділені стрепто- або стафілококи, в абсолютної більшості – асоціації УПМ.

Через 15-30 діб кількість біфідобактерій дещо зросла, однак не досягла норми: середнє значення

логарифма становило $7,14\pm 0,14$ при шигельозі Зонне та $6,65\pm 0,22$ при дизентерії Флекснера ($P<0,05$); рівень лактобацил і кишкової палички залишився попереднім, однак гемолітичні та слабоферментуючі її форми виявлялися рідше. УПМ виділені лише у 10 реконвалесцентів шигельозу Зонне та у 8 – Флекснера, асоціації УПМ – відповідно у 13 та 16 осіб. При зіставленні частоти виділення УПМ у різні періоди встановили, що з плином часу склад мікрофлори достовірно поліпшувався. Однак, при порівняльному аналізі сумарних показників, що включають поширеність УПМ та ешерихій з гемолітичними властивостями і неповноцінною ферментацією вуглеводів, достовірні відмінності виявлені тільки через 7-12 міс. Важливо, що для шигельозу Флекснера було притаманним глибше й триваліше порушення дисбіозу кишок, порівняно з дизентерією Зонне. Зазначені розлади утримувалися навіть через 7-12 міс., коли у більшості реконвалесцентів, як правило, виявляли I-II і значно рідше – III ступінь дисбіозу.

Таблиця 2

Результати віддалених спостережень за станом мікрофлори кишечника після гострого шигельозу середньої тяжкості ($M\pm m$)

Мікрофлора	Здорові особи (n=40)	У розпал недуги		У період реконвалесценції (n=76)									
				до 14 діб		через 15-30 діб		через 1-2 міс.		через 3-6 міс.		через 7-12 міс.	
		Зонне (n=36)	Флек- снера (n=40)	Зонне (n=36)	Флек- снера (n=40)	Зонне (n=36)	Флек- снера (n=40)	Зонне (n=36)	Флек- снера (n=40)	Зонне (n=36)	Флек- снера (n=40)	Зонне (n=36)	Флек- снера (n=40)
Кількість мікроорганізмів, lg КУО/г													
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,49±0,34	6,82± 0,32*	5,97± 0,48*	6,98± 0,18*	6,42± 0,23*	7,14± 0,14*	6,65± 0,22*	7,20± 0,17*	6,69± 0,37*	7,22± 0,20*	6,87± 0,31*	7,29± 0,19*	6,90± 0,34*
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,56±0,21	5,31± 0,28*	5,06± 0,32*	5,88± 0,19*	5,54± 0,25*	5,95± 0,20*	5,06± 0,33*	6,12± 0,18*	5,84± 0,34*	6,11± 0,21*	5,75± 0,25*	6,18± 0,22*	5,82± 0,42*
<i>E. coli</i>	7,40±0,20	5,22± 0,39*	4,85± 0,35*	5,45± 0,10*	5,20± 0,19*	5,52± 0,13*	5,17± 0,34*	5,56± 0,11*	5,09± 0,26*	5,58± 0,18*	5,24± 0,33*	5,64± 0,19*	5,13± 0,23*
Частота поширення порушень (% від кількості осіб у групі)													
<i>E. coli</i> гемолі- тичні та слабо- ферментуючі	15,0±5,6	35,5± 5,5*	37,5± 7,7*	31,6± 5,3*	35,0± 7,5*	7,9± 3,1	25,0± 6,8	10,5± 3,5	17,5± 6,0	28,9± 5,2	12,5± 5,2	11,8± 3,7	10,0± 4,7
УПМ	17,5±6,0	34,2± 5,4*	30,0± 7,2*	34,2± 5,4*	32,5± 7,4*	28,9± 5,2	20,0± 6,3	31,6± 5,3	22,5± 6,6	7,9± 3,1	15,0± 5,6	10,5± 3,5	17,5± 6,0
УПМ+ <i>E. coli</i> гемо- літичні та слабо- ферментуючі	7,5±4,2	30,3± 5,3*	32,5± 7,4*	34,2± 5,4*	32,5± 7,4*	35,5± 5,5*	40,0± 7,7*	39,5± 5,6*	35,0± 7,5*	36,8± 5,5*	30,0± 7,2*	11,8± 3,7	27,5± 7,1
Ступінь дисбіозу (% від кількості осіб у групі)													
I	10,0±4,7	9,2± 3,3	10,0± 4,7	13,2± 3,9	12,5± 5,2	14,5± 4,0	7,5± 4,2	9,2± 3,3	10,0± 4,7	6,6± 2,8	17,5± 6,0	30,3± 5,3*	40,0± 7,7*
II	5,0±3,4	82,9± 4,3*	30,0± 7,2*	25,0± 5,0*	32,5± 7,4*	50,0± 5,7*	35,0± 7,5*	60,5± 5,6*	32,5± 7,4*	65,8± 5,4*	35,0± 7,5*	60,5± 5,6*	45,0± 7,9*
III	0,0	6,6± 2,8*	37,5± 7,7*	57,9± 5,7*	35,0± 7,5*	31,6± 5,3*	40,0± 7,7*	29,0± 5,2*	35,0± 7,5*	26,3± 5,1*	35,0± 7,5*	9,2± 3,3*	12,5± 5,2*
IV	0,0	1,3± 1,3	22,5± 6,6*	3,9± 2,2	20,0± 6,3*	3,9± 2,2	17,5± 6,0*	1,3± 1,3	22,5± 6,6*	1,3± 1,3	12,5± 5,2*	0,0	2,5± 2,5

Примітка. * – достовірна різниця порівняно зі здоровими особами ($P<0,001-0,05$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Подібні особливості були притаманні і для реконвалесценції після шигельозу тяжкого ступеня. Рівень біфідо- і лактобактерій – головних представників нормальної мікрофлори протягом усього спостереження був істотно знижений і не мав вагомий тенденції до збільшення. Частота виділення УПМ при віддаленому спостереженні характеризувалася тенденцією до зниження. Проте сумарний показник виявлення УПМ, гемолітичних і кишкових слабкоферментуючих паличок протягом 6 міс. залишався на рівні кінця першого місяця спостереження, потім дещо знижувався. Стабільність середніх показників логарифмів від кількості кишкових паличок не відображає численних відхилень конкретних параметрів від норми в більшості хворих. Оцінити динаміку мікрофлори у цих осіб можна при зіставленні частоти виявлення дисбіозу різних ступенів на етапах спостереження. У перші 2 тиж. після перенесеного шигельозу превалювали значні порушення біоценозу, переважно з контамінацією УПМ; дисбіоз III ступеня діагностовано у 10 (62,5 %) осіб, які перенесли шигельоз Зонне, і в 19 (86,4 %) – Флекснера. Співвідношення осіб з дисбіозом II і III ступеня змінилося до кінця першого місяця; у наступному дисбіоз II ступеня виявлявся в більшій частині реконвалесцентів – у них відзначалося збільшення або зниження кількості колибактерійної флори і з'являлися кишкові палички зі зміненими ферментативними властивостями.

Мабуть, ці дані можна вважати підтвердженням дисбіотичної реакції після шигельозу. Очевидно, що вживання у гострому періоді фуразолідону не запобігало формуванню дисбіозу. Можна припустити, що значення цього медикаменту нівелюється на фоні «гострого дисбіозу», яким є будь-яка кишкова інфекція, у тому числі шигельоз.

За даними дослідників, дисбіотична реакція не повинна тривати більше 10-14 діб [1, 2, 5]. Однак встановили, що після перенесеного гострого шигельозу адаптивні процеси з часом так і не приводять до відновлення біоценозу кишечника.

У більшості жінок, які перенесли шигельоз різного ступеня тяжкості, гастроентерологічний анамнез протягом 6-12 міс. був сприятливим, незважаючи на те, що в 11 з них до перенесеної інфекційної недуги відзначалися клінічні прояви хронічного гастриту і холециститу. Однак у 95 пацієнтів (34 з них перенесли шигельоз Зонне, решта – Флекснера) за час спостереження виникали епізоди клініки ентероколіту різної тяжкості та тривалості. Максимум клінічної маніфестації припадав на перші 2 міс.: 8 з цих осіб скаржилися на інтенсивний біль у животі, метеоризм і рідкі або кашкоподібні випорожнення

з частотою від 3 до 6 разів на добу і більше; 1 хвора почувала себе добре, в інших диспепсія і больовий синдром були незначними. У наступні терміни превалювали помірні дієтозалежні порушення функції травного каналу. Ректороманоскопічне дослідження, здійснене протягом перших 2 міс. реконвалесценції, дало змогу встановити, що у половини обстежених осіб (більшість з них перенесли шигельоз Флекснера) уперше з'явилися і згодом збереглися макроскопічні ознаки хронічного коліту. 23 пацієнтки, які в минулому мали хронічну патологію органів травної системи (гастрит, панкреатит, гепатит, холецистит), відзначали почастищення загострень коліту.

Варто звернути увагу на те, що лише окремі пацієнти зверталися за консультацією у зв'язку з дисфункцією кишечника, в інших тільки активне обстеження дало змогу виявити дисбіотичні зміни.

Висновки

1. Результати віддалених клінічних досліджень та обстеження на дисбіоз пацієнтів, які перенесли гострий шигельоз Зонне і Флекснера, демонструють високу частоту порушень мікробіоценозу кишечника і виникнення хронічного коліту.

2. Для шигельозу Флекснера притаманне глибше й триваліше порушення дисбіозу кишок, порівняно з дизентерією Зонне.

3. Стабільне зниження рівня біфідофлори в усіх хворих, зміна кількості нормальних кишкових паличок і значне поширення УПМ та кишкових паличок зі зміненими ферментативними властивостями диктують необхідність проведення своєчасної корекції дисбіозу, що формується.

Література

1. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – М.: Медицина, 2001. – 209 с.
2. Белобородова Н.В. О микрофлоре хозяина и её участии в ответе на инфекцию // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т. 43, № 9. – С. 44-48.
3. Деркач С.А., Носатенко А.Г., Москаленко В.Ф. та ін. Дисбіоз кишок і його значення в розвитку гострих кишкових інфекцій // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 3. – С. 14-16.
4. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
5. Клиническая гастроэнтерология / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк и др. – Киев: Здоров'я, 2000. – 448 с.
6. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Метод. реком. / В.А. Знаменский, В.Н. Дегтяр, С.Н. Кузьминский и др. – Киев, 1986. – 27 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excell. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320 с.

REM_KVEK CHANGES _KF INTESTINAL MICR_KFL_KRA AFTER ACUTE SHIGELL_KSIS

V.S. Kopcha

SUMMARY. As a result of clinical research and dysbiosis examination of 143 reconvalescents of acute shigellosis

it was marked a high frequency of intestinal microbiocenosis disturbances and appearance of chronic colitis. Shigellosis Flexneri is characterized by deeper and more lingering disturbance of intestinal dysbiosis as compared with dysentery Sonnei. Stable decrease of amount of bifidoflora representatives in all the patients, change of amount of normal intestinal bacilli and predomination of conditionally pathogenic microorganisms and intestinal bacilli with changed enzymatic properties cause the necessity of timely correction of dysbiosis to be formed.

© Карімов І.З., 2004

УДК 616.34-008.314.4+616.98+616.153.96+616-07

І.З. Карімов

ВМІСТ ПОЗИТИВНИХ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ В КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

У сироватці крові 98 хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ) різної етіології – сальмонельоз, шигельоз, ГКІ, спричинені умовно-патогенними бактеріями (ГКІ-УПБ), і ГКІ нез'ясованої етіології (ГКІ-НЕ) досліджено вміст С-реактивного білка (СРБ), α 1-антитрипсину (α 1-АТ), α 1-кислого глікопротеїну (α 1-КГП), церулоплазміну (ЦП).

Встановлено, що вміст СРБ, α 1-КГП і відношення ЦП/оксидазна активність найзначніше зростають у хворих на сальмонельоз, а α 1-АТ ЦП – на шигельоз. Ці показники перевищують норму в період клінічного одужання. Найслабша реакція гострої фази встановлена при ГКІ-УПБ. Моніторинг рівня позитивних білків гострої фази в динаміці ГКІ може бути корисним для діагностичного пошуку, а також прогнозу недуги.

Як відомо, гострофазна реакція на стрес чи інфекцію характеризується активацією білкового обміну і підвищеною втратою білка. Активація білкового обміну викликається компонентами захисних і пристосувальних систем організму. Особливістю більшості білків гострої фази (БГФ) є їх неспецифічність і висока кореляція концентрації в крові з активністю недуги, стадією процесу. Це вигідно вирізняє БГФ від таких показників, як

швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), кількість лейкоцитів і зрушення лейкоцитарної формули [1]. Реакція БГФ та їх значення при гострій інфекційній патології практично не вивчені.

Визначення БГФ клінічно доцільне, оскільки вони відіграють важливу роль у боротьбі з інфекцією: впливають на модулювання функції Т-лімфоцитів і системи комплементу, окислення гемоглобіну; захист цілісності здорових тканин від впливу протеаз зруйнованих клітин чи тих, що виробляються патогенами [2].

Виходячи з цього, становить інтерес комплексне вивчення ролі позитивних БГФ при різних гострих інфекційних захворюваннях для діагностики, з'ясування ступеня тяжкості, моніторингу перебігу, прогнозу й удосконалення тактики лікування. Подібні дослідження можуть сприяти глибшому розумінню патогенезу інфекційних захворювань і виявленню тонких взаємин між різними ланками гострофазної реакції.

Кожен з таких БГФ, як СРБ, α 1-АТ, α 1-КГП, ЦП несе певне функціональне навантаження, впливаючи на різні ланки патогенезу захворювань. Так, СРБ – головний білок гострої фази, що бере участь у механізмі неспецифічного й імунного захисту, α 1-АТ – інгібітор протеаз; α 1-КГП (орозомукоїд) впливає на

імунореактивність організму; ЦП – антиоксидант, що забезпечує транспорт і депонування іонів Cu^{+} .

СРБ належить найважливіша роль у механізмі взаємодії неспецифічного й імунного захисту, підтримці антигенного гомеостазу в організмі. Форми і значення цієї взаємодії змінюються на різних етапах запалення: на початку процесу СРБ діє як опсонін, хемоатрактант, активатор нейтрофілів і макрофагів, а наприкінці – як інгібітор активності цих та інших клітин [3].

Тест кількісного визначення СРБ у крові отримав широке поширення в лабораторній практиці для діагностики і моніторингу при різних захворюваннях (у ревматології, пульмонології, гематології, хірургії, кардіології, урології й ін.), а також для оцінки активності запального процесу, вибору адекватного лікування, контролю і прогнозу хвороби. Було показано, що СРБ – чутливіший показник, ніж ШОЕ, зокрема при бактерійних гастроентеритах, і корисний для моніторингу при лікуванні інфекційних хворих антибіотиками [4]. Слід зазначити, що міжнародний комітет зі стандартизації гематологічних досліджень для оцінки особливостей запального процесу рекомендував передусім кількісне визначення СРБ, а не ШОЕ [5].

Багато дослідників вважають, що СРБ має велике прогностичне значення для моніторингу інфекційних захворювань та ускладнень, пов'язаних з інфікуванням. СРБ був найнадійнішим маркером у діагностиці і моніторингу ефективності лікування бактерійної пневмонії, інфекціях сечовидільних шляхів і бактерійного менінгіту [3]. Було показано, що у хворих на аденовірусну інфекцію динаміка концентрації СРБ у крові (при відсутності вторинної бактерійної інфекції) була подібна до запальної реакції на бактерійну інфекцію [6]. Треба відзначити, що при гострих діареях у дітей цей білок був малоінформативним для діагностики і моніторингу перебігу недуги [3, 7]. Можливо, це зумовлено тим, що в дітей раннього віку комплексний імунний захист повною мірою ще не сформований.

Питання про значення $\alpha 1$ -АТ у патогенезі інфекційних хвороб зараз залишається відкритим. Як фактор неспецифічного захисту $\alpha 1$ -АТ має потужну бактеріостатичну дію проти широкого кола бактерій унаслідок сполучення з оксидом азоту (NO), утворюючи S-NO- $\alpha 1$ -АТ [8]. Передбачається, що $\alpha 1$ -АТ як ендogenous фактор модулює складний механізм фіброгенезу не тільки внаслідок його відомої антипротеолітичної функції, але й завдяки пригніченню проліферації фібробластів [9].

Дисбаланс між протеазами й інгібіторами протеаз відіграє величезну роль у патогенезі багатьох

захворювань. Так, показане значення $\alpha 1$ -АТ при різних патологічних станах [2]: хронічних обструктивних захворюваннях легень, муковісцидозі, гломерулонефриті, ревматоїдному артриті, шкірному васкуліті. Прогностична роль цього білка гострої фази була виявлена у хворих з карциномою простати, гострим панкреатитом, гепатоцелюлярною карциномою.

Фізіологічна роль $\alpha 1$ -КГП також залишається до кінця неясною. $\alpha 1$ -КГП бере участь у роботі імунних механізмів, має превентивну захисну дію при грамнегативних інфекційних хворобах [10]. Є експериментальні дані про прогностичне значення $\alpha 1$ -КГП при пневмонії [11], септичному шоку [12]. Безумовно, серед позитивних БГФ $\alpha 1$ -КГП привабливий для з'ясування його ролі в гострофазній реакції при ГКІ.

ЦП виконує й ряд важливих і взаємозалежних фізіологічних функцій, найважливішою з яких є оксидазна [13]. ЦП пригнічує перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), викликане феритином [14]. Останні дані свідчать про те, що цей білок може також виявляти прооксидантну активність і викликати окисну зміну ліпопротеїнів низької щільності [15]. Отже, ЦП може розглядатися як активний учасник і регулятор вільнорадикальних процесів. Недавно отримані дані переконливо підтверджують модулювальну дію ЦП на фагоцитарну активність моноцитів і нейтрофілів [16].

Таким чином, БГФ при інфекційних ускладненнях присвячено чимало досліджень, але в доступній нам літературі знайдено лише одиничні дані про їх роль у неспецифічних захисних та імунних реакціях організму при гострих інфекційних діареях.

Метою дослідження було вивчити динаміку концентрації СРБ, $\alpha 1$ -АТ, $\alpha 1$ -КГП, ЦП при ГКІ залежно від етіології діареї і тяжкості недуги, а також встановити значення гострофазної відповіді для оцінки стану запальної реакції в організмі. Можливість прогнозу особливостей патологічного процесу в перші дні діареї має принципове значення у зв'язку з необхідністю диференційованого підходу до етіопатогенетичної терапії. Варто врахувати, що на початкових етапах хвороби досить складно диференціювати діареї різної етіології, а виконання бактеріологічних аналізів вимагає як мінімум 3-5 діб.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 98 хворих (чоловіків – 45, жінок – 53) на ГКІ, віком 18-55 років. Пацієнти були на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні 7-ї міської лікарні м. Сімферополя. Хворих на сальмонельоз було 28, шигельоз – 23, ГКІ-УПБ – 20 і ГКІ-НЕ – 27 осіб. Усі пацієнти були поділені на групи за етіологією та тяжкістю недуги. За

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

статтю, віком і ступенем тяжкості групи були цілком репрезентативними. Контролем служили практично здорові люди у віці від 18 до 55 років (17 осіб). Забір крові для визначення α 1-АТ, α 1-КГП, ЦП здійснювали в гострому періоді (1-а доба перебування в стаціонарі) і в період реконвалесценції (перед виписуванням) – на 5-7-у добу, коли зникали клінічні ознаки інтоксикації, зневоднення, діарейний синдром. Етіологічну ідентифікацію збудника здійснювали загальноприйнятими бактеріологічними методами. Визначення вмісту СРБ у сироватці хворих проводили методом радіальної імунодифузії за G. Mancini [17]. Концентрацію α 1-АТ, α 1-КГП, ЦП визначали методом ракетного імуноелектрофорезу за Лорелом [18]. Специфічні антитіла до електрофоретично чистих білків люб'язно надані відділом молекулярної генетики НДІЕМ РАМН (С-Петербург, Росія). В якості стандартів використовували чисті препарати цих білків. Вміст ЦП у крові встановлювали ензимним методом. Для математичної обробки отриманих даних використовували методи описової статистики, t-критерій Стьюдента для парних порівнянь і деякі методи непараметричної статистики [19].

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження показали (табл. 1), що вміст СРБ у крові хворих на сальмонельоз зростає в гостро-

му періоді у 7-8 разів при легкому й у 20-30 разів – при середньому ступені тяжкості недуги. У розпал шигельозу рівень СРБ підвищувався в 4-5 разів при легкому й у 20-25 разів – при середньому ступені тяжкості. При кишкових інфекціях, спричинених умовно-патогенною флорою, і ГКІ нез'ясованої етіології концентрація СРБ зростала в 5 рази при легкому 10-16 разів – при середньому ступені тяжкості. Привертає увагу значна розбіжність показників рівня СРБ при ГКІ-НЕ, що, очевидно, зумовлено їх різною етіологічною структурою (ротавіруси, патогенні анаероби й ін.).

У динаміці захворювання рівень СРБ у крові значно знижувався, але усе ж перевищував нормальні показники в період реконвалесценції: при середньому ступені тяжкості сальмонельозу у 7-8 разів, а шигельозу – у 3-4 рази. В інших групах рівень СРБ у період реконвалесценції наближався до норми.

Вміст α 1-АТ у гострому періоді інфекційних діарей легкого ступеня значно зростав тільки у разі ГКІ-НЕ (у 1,9 разу). У періоді реконвалесценції рівень α 1-АТ знижувався майже до норми, однак після перенесеної ГКІ-НЕ перевищував норму на 30 %.

При середньому ступені тяжкості концентрація α 1-АТ у крові помітно підвищувалася в усіх групах, але

Таблиця 1

Вміст білків гострої фази у крові хворих на ГКІ різної етіології та тяжкості ($M \pm m$)

Показник	Ступінь тяжкості	Період	Сальмонельоз (n=28)	Шигельоз (n=23)	ГКІ-УПБ (n=20)	ГКІ-НЕ (n=27)	Здорові особи (n=17)
СРБ, мг/100 мл	легкий	розпалу	8,8 $\pm$ 3,4*	6,9 $\pm$ 2,5*	5,6 $\pm$ 3,2*	5,2 $\pm$ 3,8*	1,0 $\pm$ 0,4
		реконвалесценції	3,2 $\pm$ 2,0	2,2 $\pm$ 1,2	1,2 $\pm$ 0,6	1,5 $\pm$ 0,7	
	середній	розпалу	29,6 $\pm$ 9,2*	26,5 $\pm$ 7,8*	16,5 $\pm$ 5,8*	10,2 $\pm$ 5,4*	
		реконвалесценції	7,4 $\pm$ 2,8*	5,4 $\pm$ 3,2*	2,5 $\pm$ 1,4	2,1 $\pm$ 1,1	
α 1-АТ, мг/100 мл	легкий	розпалу	282,2 $\pm$ 53,8	284,6 $\pm$ 57,8	262,2 $\pm$ 41,6	374,1 $\pm$ 47,7*	195,6 $\pm$ 34,8
		реконвалесценції	205,9 $\pm$ 36,1	215,4 $\pm$ 28,7	198,6 $\pm$ 27,4	259,9 $\pm$ 37,2	
	середній	розпалу	349,1 $\pm$ 32,5*	452,8 $\pm$ 48,7*	323,6 $\pm$ 45,2*	402,9 $\pm$ 44,6*	
		реконвалесценції	244,2 $\pm$ 39,5	556,6 $\pm$ 45,2*	255,3 $\pm$ 33,5	278,8 $\pm$ 45,9	
α 1-КГП, мг/100 мл	легкий	розпалу	91,2 $\pm$ 28,6	89,4 $\pm$ 31,9	90,8 $\pm$ 35,3	91,3 $\pm$ 39,7	85,6 $\pm$ 31,5
		реконвалесценції	82,5 $\pm$ 34,3	84,3 $\pm$ 28,5	83,5 $\pm$ 27,7	83,6 $\pm$ 32,2	
	середній	розпалу	109,6 $\pm$ 30,9	95,7 $\pm$ 24,3	92,2 $\pm$ 27,5	162,5 $\pm$ 42,5*	
		реконвалесценції	80,8 $\pm$ 31,9	87,4 $\pm$ 29,7	82,5 $\pm$ 30,6	128,4 $\pm$ 45,8	
ЦП, мг/100 мл	легкий	розпалу	52,1 $\pm$ 24,5	53,7 $\pm$ 23,0	53,0 $\pm$ 17,3	51,4 $\pm$ 19,5	35,4 $\pm$ 9,6
		реконвалесценції	37,3 $\pm$ 15,3	39,4 $\pm$ 17,8	36,5 $\pm$ 14,6	38,2 $\pm$ 18,5	
	середній	розпалу	64,7 $\pm$ 23,7*	73,2 $\pm$ 28,3*	52,6 $\pm$ 19,5	71,8 $\pm$ 26,6*	
		реконвалесценції	41,5 $\pm$ 15,3	48,1 $\pm$ 14,6	39,9 $\pm$ 18,3	43,2 $\pm$ 15,2	
ЦП/оксидазна активність	легкий	розпалу	1,45	1,36	1,18	1,28	1,00
		реконвалесценції	1,11	1,05	1,0	1,08	
	середній	розпалу	1,75	1,64	1,55	1,45	
		реконвалесценції	1,25	1,15	1,12	1,16	

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

більшою мірою при шигельозі (у 2,3 рази) і ГКІ-НЕ (у 2 рази). Якщо в період реконвалесценції вміст α 1-АТ знижувався після перенесеного сальмонельозу, ГКІ-УПБ, ГКІ-НЕ, перевищуючи норму лише на 25-40 %, то в групі хворих на шигельоз він навіть дещо зростає.

Ступінь підвищення α 1-КГП при інфекційних діареях легкого ступеня незначний. При ГКІ середньої тяжкості вміст α 1-КГП у гострий період зростає: при сальмонельозі – у середньому на 30 %, при ГКІ-НЕ – у 2 рази і в період реконвалесценції залишався значно вищим від норми (у 1,5 разу).

При всіх ГКІ легкого ступеня оксидазна активність ЦП у сироватці крові хворих зростає незначно, а вміст імунореактивного ЦП збільшувався в середньому на 40-50 % і повертався до норми в період реконвалесценції. Однак при ГКІ середнього ступеня тяжкості рівень імунореактивного ЦП у гострий період підвищувався в середньому в 1,8-2 рази – при сальмонельозі, шигельозі, ГКІ-НЕ, тоді як при ГКІ-УПБ він зростає лише на 40 %. Найвищі показники відношення ЦП/оксидазна активність були при сальмонельозі та шигельозі.

Таким чином, визначення в крові вмісту БГФ доцільне для діагностики і моніторингу ГКІ середнього ступеня тяжкості. Ці дані свідчать про певні розбіжності патогенезу ГКІ різної етіології і необхідність бактеріологічної ідентифікації інфекційних діарей нез'ясованої етіології. Визначення рівня деяких БГФ (СРБ, α 1-АТ, α 1-КГП, ЦП) у сироватці крові хворих на ГКІ різної етіології може бути корисним для попереднього діагностичного пошуку, оцінки особливостей запального процесу, прогнозування перебігу хвороби, що має велике значення для диференційованого підходу до патогенетичної та антибактерійної терапії.

Висновки

1. У гострий період ГКІ пропорційно до їх ступеня тяжкості зростають показники БГФ: СРБ та відношення ЦП/оксидазна активність – найзначніше при сальмонельозі, α 1-АТ і ЦП – при шигельозі.

2. При середньому ступені тяжкості ГКІ, незважаючи на клінічне видужання, утримується підвищений вміст БГФ: α 1-АТ, СРБ, ЦП – у хворих на шигельоз, α 1-КГП, ЦП – на ГКІ-НЕ, СРБ, ЦП – на сальмонельоз.

Література

1. Fleck A. Clinical and nutritional aspects of changes in acute phase proteins during inflammation // *Proc. Nutr. Soc.* – 1989. – V. 48. – P. 347-354.

2. Suffredini A.F., Fantuzzi G., Badolato R. et al. New insights into the biology of the acute phase response // *J. Clin. Immunol.* – 1999. – V. 19, N 4. – P. 203-214.

3. Du Clos, Terry W. The role of C-reactive protein in the resolution of bacterial infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2001. – V. 14. – P. 289-293.

4. Buess T., Ludwig C. Diagnostic value of C-reactive protein in comparison with erythrocyte sedimentation as routine admission diagnostic test // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1995. – V. 125, N 4. – P. 120-124.

5. Шевченко О.П. Клиническое значение количественного анализа С-реактивного белка // *Лаборатория.* – 1997. – № 7. – С. 7-8.

6. Appenzeller C., Ammann R.A., Duppenhaler A. et al. Serum C-reactive protein in children with adenovirus infection // *Swiss Med. Wkly.* – 2002. – V. 132. – P. 345-350.

7. Darling J.C., Filteau S.M., Kitundu J.A. et al. Acute phase proteins as markers of systemic illness in acute diarrhoea // *Acta Paediatr.* – 1999. – V. 88, N 3. – P. 259-264.

8. Miyamoto Y., Akaike T., Maeda H. S-nitrosylated human alpha (1)-protease inhibitor // *Biochem. Biophys. Acta.* – 2000. – V. 1477, N 1-2. – P. 90-97.

9. Graziadei I., Kahler C.M., Wiedermann C.J., Vogel W. The acute-phase protein alpha 1-antitrypsin inhibits transferrin-receptor binding and proliferation of human skin fibroblasts // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1998. – V. 1401, N 2. – P. 170-176.

10. Hochepleid T., Van Molle W., Berger F.G. et al. Involvement of the acute phase protein alpha-1-acid glycoprotein in nonspecific // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275, N 20. – P. 14903-14909.

11. Wong W., Aoki F.Y., Friesen A.D. et al. Effect of acute experimental influenza A virus pneumonia on concentration of alpha-1-acid glycoprotein in mouse serum // *Inflammation.* – 1989. – V. 13, N 6. – P. 659-672.

12. Brinkman van der Linden E.C., van Ommen E.C., van Dijk W. Glycosylation of alpha-1-acid glycoprotein in septic shock: changes in degree of branching and in expression of sialyl Lewis(x) groups // *Glycoconj. J.* – 1996. – V. 13, N 1. – P. 27-31.

13. Нейфах С.А., Васильев В.Б., Шавловский М.М. Строение, каталитические свойства и эволюция церулоплазмينا и других голубых белков // *Успехи биол. химии.* – 1988. – Т. 23. – С. 102-124.

14. Hilton M., Spenser D.C., Ross P. et al. Characterisation of the copper uptake mechanism and identification of the prooxidant site of human ceruloplasmin: a model for oxidative damage by copper bound to protein surfaces // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – V. 94. – P. 11546-11551.

15. Fox P.L., Mukhopadhyay C., Ehrenwald E. Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanism of human ceruloplasmin // *Life Sci.* – 1995. – V. 56, N 21. – P. 1749-1758.

16. Saenko E.L., Skorobogatko O.V., Tarasenko P. et al. Modulatory effects of ceruloplasmin on lymphocytes, neutrophils and monocytes of patients with altered immune status // *Immunol. Invest.* – 1994. – V. 23, N 2. – P. 99-114.

17. Manchini G., Carbonera A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // *Int. J. Immunochem.* – 1965. – V. 2. – P. 235-241.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

18. Аксельсен Н., Крель Й, Бееке Б. Руководство по количественному иммуно-электрофорезу. Методы и применение. – М.: Мир, 1977. – 216 с.

19. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.

THE CONTENTS OF POSITIVE ACUTE PHASE PROTEINS IN BLK K PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

I.Z. Karimov

SUMMARY. The contents of C-reactive protein (CRP), α 1-antitrypsin (α 1-AT), α 1-acid glycoprotein (α 1-AGP), ceruloplasmin (CP) in blood serum of

98 patients in age of 18-55 years with acute intestinal infections (All) of different aetiology – salmonellosis, shigellosis, All, caused by conditionally pathogenic bacteria, All of the obscure etiology was investigated.

It was shown the most expressed rising contents of CRP, α 1-AGP, ratio CP/oxidase activity in the patients with salmonellosis, α 1-AT and CP in the patients with shigellosis in comparison with All of other etiology. These indices remain above the norm during the period of clinical convalescence. The least expressed acute phase reaction is marked at All, caused by conditionally pathogenic bacteria. The monitoring of a level of positive acute phase proteins in dynamics of All can be useful for diagnostic search, and also for prognosis of disease.

© Богадельников И.В., Римаренко Н.В., Бобришова А.В., 2004
УДК 616.98:579.842-053.2/6+616.441

И.В. Богадельников, Н.В. Римаренко, А.В. Бобришова

ДИСБАЛАНС ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ КИШКОВИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Наведено дані, отримані при дослідженні рівня гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) у 65 дітей з гострими кишковими інфекціями різної етіології. Виявлено, що в умовах розвитку кишкового токсикозу у дітей формується дисбаланс тиреоїдних гормонів, який не супроводжується клінічними симптомами дисфункції ЩЗ.

Відомо, що дисбаланс гормонів ЩЗ і, перш за все, «синдром низького трийодтироніну», буває при багатьох нетиреоїдних захворюваннях, включаючи гострі запальні патологічні стани [1, 2]. При цьому клінічні ознаки дисфункції ЩЗ відсутні, тобто у хворого констатується еутиреоз. Зміни рівня гормонів тиреоїдної лінії при нетиреоїдних захворюваннях можуть бути зумовлені порушеннями транспорту та периферичного метаболізму тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3), розладами секреції тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ) або (рідко) дисфункцією самої ЩЗ. При цьому чим тяжче основне захворювання, тим сильніше виражені перелічені порушення [3, 4]. Існує кореляція між

рівнем загального T_4 і прогнозом основного захворювання: чим нижчий рівень загального T_4 , тим гірший прогноз [5]. Так, враховуючи наявні дані про те, що в основі дії T_3 і T_4 лежить здатність впливати на хід фундаментальних внутрішньоклітинних процесів, зміни рівня цих гормонів у сироватці крові дітей з гострими кишковими інфекціями викликають інтерес [2].

Ми поставили перед собою завдання вивчити вміст ТТГ, T_3 і T_4 в сироватці крові дітей з гострими кишковими інфекціями, які перебігають з токсикозом, залежно від тяжкості недуги.

Матеріали і методи

Обстежено 65 хворих віком від 11 міс. до 12 років: 38 хлопчиків і 27 дівчаток. Діагноз встановлювали на підставі клінічних, лабораторних, бактеріологічних і серологічних даних. У 20 пацієнтів було діагностовано сальмонельоз, у 12 – шигельоз, у 9 – стафілококоз, у 24 дітей – ГКЗ невстановленої етіології. У 36 випадках захворювання перебігало із середнім ступенем тяжкості і супроводжувалось помірними проявами

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

токсикозу (I група). У 29 випадках хвороба перебігала тяжко (II група), що супроводжувалось вираженим токсико-ексикозом (порушення свідомості аж до повної втрати, фебрильна температура тіла, різка в'ялість, блідість, «мармуровість» шкірних покривів, зниження тургору тканин та еластичності шкіри, порушення з боку дихальної і серцево-судинної системи, зниження діурезу та ін.).

Матеріалом дослідження була сироватка крові. Обстеження проводили при госпіталізації (на висоті токсикозу) і при виписуванні зі стаціонару. Контрольну групу склали 25 дітей такого ж віку.

Рівень ТТГ, T_4 , T_3 в сироватці крові визначали з використанням тест-систем для кількісного імуноферментного аналізу фірми «ДіАплюс» (Москва). Ця тест-система дозволяє визначити сумарну концентрацію білково-зв'язаної і незв'язаної форм T_4 і T_3 . Інтенсивність забарвлення, що розвинулось у ході ферментної реакції, вимірювали на напівавтоматичному фотометрі «CORMAY MULTI» при довжині хвилі 450 нм.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програми Microsoft Excel-97 з пакету Microsoft Office-97.

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що у дітей із середнім і тяжким ступенем ГКІ при госпіталізації і виписуванні зі стаціонару рівень ТТГ не виходив за межі фізіологічних коливань цього показника. Тобто синтез і секреція тиреотропіну в умовах розвитку кишкового токсикозу не змінюються (табл. 1).

Вміст загального T_4 у дітей із середнім ступенем тяжкості ГКІ (I група) не змінювався, а у хворих з тяжким ступенем (II група) при госпіталізації був знижений на 16,8 % ($P < 0,02$) і повертався до фізіологічного рівня при виписуванні зі стаціонару ($P > 0,05$).

Вміст загального T_3 у хворих I і II груп при госпіталізації був знижений відповідно на 17,4 і 21,7 % ($P < 0,001$), що, ймовірно, пов'язано з порушенням конверсії T_4 і T_3 у периферичних тканинах в умовах кишкового токсикозу, що розвинувся. Встановлено також, що при виписуванні рівень сироваткового T_3 у хворих I групи повертався до фізіологічного рівня, а у пацієнтів з тяжким ступенем недуги (II група) залишався достовірно зниженим до $(1,90 \pm 0,08)$ нмоль/л ($P < 0,001$). Можна припустити, що вміст загального T_3 в сироватці крові дітей з тяжким ступенем ГКІ нормалізувався в пізніші терміни.

Таким чином, встановлено, що дисбаланс тиреоїдних гормонів у дітей з ГКІ значніший в разі тяжкого ступеня недуги. У зв'язку з цим здатність цитокінів (інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6) викликати минуле зменшення концентрації тиреоїдних гормонів в плазмі крові, як вважають, за рахунок прямого пригнічувального впливу на функцію тиротрофів [2], може бути патогенетичним механізмом виявленого дисбалансу між T_3 і T_4 в умовах тяжкого кишкового токсикозу.

Висновки

1. У дітей з ГКІ різної етіології, перебіг яких ускладнився розвитком токсикозу, формується дисбаланс тиреоїдних гормонів, який, однак, не супроводжується клінічними симптомами дисфункції ЩЗ.

2. Варіант дисбалансу гормонів ЩЗ зумовлений ступенем тяжкості недуги: при середньому ступені – «синдромом низького трийодтироніну», при тяжкому – зниженням вмісту в сироватці крові як T_3 , так і T_4 .

Таблиця 1

Рівень ТТГ, T_4 і T_3 в сироватці крові хворих I і II груп

Група	Час дослідження	Показник	ТТГ, МО/л	T_4 , нмоль/л	T_3 , нмоль/л
I	при госпіталізації (n=36)	$M \pm m$	$2,70 \pm 0,08$	$108,5 \pm 5,8$	$1,90 \pm 0,07$
		P	$> 0,05$	$< 0,02$	$< 0,001$
	при виписуванні (n=33)	$M \pm m$ P P_1	$2,50 \pm 0,11$ $> 0,05$ $< 0,02$	$122,7 \pm 6,1$ $> 0,05$ $< 0,01$	$2,10 \pm 0,09$ $< 0,01$ $< 0,01$
II	при госпіталізації (n=29)	$M \pm m$	$2,40 \pm 0,09$	$101,0 \pm 5,5$	$1,80 \pm 0,08$
		P	$< 0,02$	$< 0,02$	$< 0,001$
	при виписуванні (n=24)	$M \pm m$ P P_1	$2,60 \pm 0,10$ $> 0,05$ $< 0,02$	$119,7 \pm 5,7$ $> 0,05$ $< 0,02$	$1,90 \pm 0,08$ $< 0,001$ $< 0,05$
Здорові діти (n=25)		$M \pm m$	$2,60 \pm 0,09$	$121,4 \pm 5,7$	$2,30 \pm 0,06$

Примітки: P – показник достовірності порівняно зі здоровими дітьми, P_1 – зі значенням при госпіталізації,

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Белецкая О.М. Патогенез и перспективы лечения синдрома низкого трийодтиронина при нетиреоидных заболеваниях (научный обзор) // Труды Харьков. ин-та усовершенств. врачей. – Харьков, 1992. – С. 84.
2. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Под ред. проф. А.И. Кубарко и проф. Yamashita. – Минск – Нагасаки: 1998. – 368 с.
3. Schimmel M., Utiger R.D. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones // Ann. Intern. Med. – 1997. – V. 87. – P. 760.
4. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина: Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
5. Girvent M., Maestro S., Hernandez R., Carajol I. Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome

in elderly patients undergoing emergency operation // Surgery. – 1998. – V. 123, N 5. – P. 560-567.

KYSBALANCE rF THYRrIK GLANK HrRMrNES IN CHILKREN WITH ACUTE INTESTINAL INFECTrNS

I.V. Bohadelnikov, N.V. Rymarenko, A.V. Bobryshova

SUMMARY. The article presents the data to be obtained at the examination of the level of thyroid gland hormones in 65 children with acute intestinal infections of different etiology. It was revealed that in conditions of intestinal toxicosis development the dysbalance of thyroid hormones formed not to be complicated by clinical symptoms of thyroid gland dysfunction in children.

© Колектив авторів, 2004
УДК 579.244.63:576.8.095.38

**Г.Н. Кременчуцький, С.І. Вальчук, А.К. Толстанов, Муаммар Киван Ахмед,
С.А. Риженко**

ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ПОПУЛЯЦІЇ AERrCkCCUSVIRIKANS

Дніпропетровська державна медична академія,
Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова (м. Харків)

Методами фазово-контрастної й електронної мікроскопії показані морфологічні й ультраструктурні зміни клітин *Aerococcus viridans*, що втратили здатність до окислення лактату та продукування пероксиду водню. У культурах мутантів виявлений підвищений вміст метилглюксалу. У клітин мутанту різко знижена резистентність до антибіотиків пеніцилінового ряду і значно підвищена стійкість до лізоциму. Реверсія мутантів у початкові форми супроводжується відновленням ультраструктури і всіх біологічних властивостей мікроорганізму. Відсутність активності НАД-незалежної лактатдегідрогенази і накопичення в культурах морфологічних мутантів аерококів метилглюксалу дозволяє пов'язати ці явища з морфологічною трансформацією аерококів, тому що метилглюксаль є інгібітором біосинтезу поліамінів і автоінгібітором бактерій.

Aerococcus viridans – мікроорганізм, виявлений у повітрі житлових приміщень [1], і є представником нормальної мікрофлори людини і тварин; антагоністично активний до ряду груп патогенних бактерій.

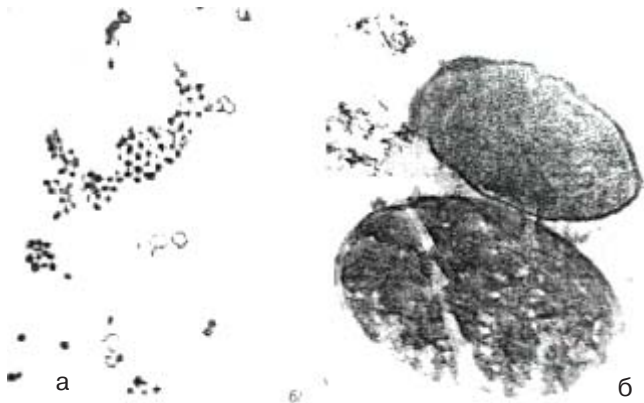
Антагоністична активність аерококів зумовлена екскрецією бактерицидних концентрацій пероксиду водню [2, 3] у результаті функціонування НАД-незалежної лактатдегідрогенази, а також речовини ліпопротеїнової природи, антагоністична дія якої блокується каталазою [4].

У популяції аерококів спостерігаються гетероморфні клітини (мал. 1).

Раніше було встановлене спонтанне утворення атипичних колоній у природних розсівах *A. viridans*, чисті культури з яких були поліморфними, не продукували пероксиду водню і були позбавлені антагоністичних властивостей *in vitro*. Чисті культури з атипичних колоній зберігали «нові» властивості протягом тривалих пересівань, що дозволило їх віднести до морфофункціональних (МФ) мутантів.

Мутантні варіанти за певних умов реверсували, відновлюючи усі властивості початкового штаму [5]. Водночас тонка будова клітин аерококів та їх варіантів, що утворюються при функціональній зміні початкового штаму, практично не вивчена.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Гетероморфізм клітин *A. viridans*:
а – фазово-контрастна мікроскопія x3600;
б – електронна мікроскопія x120000.

Мета дослідження – порівняльне вивчення морфологічних, біологічних та ультраструктурних особливостей початкових культур аерококів, що продукують пероксид водню, мутантного варіанту з порушенням продукції пероксиду водню і його ревертантів.

Матеріали і методи

Об'єктами дослідження були штами аерококів: *A. viridans* 167 реп.; *A. viridans* 308 н/а, отриманий з негемолітичної колонії в природному розсіві штаму 167 реп. на 3 % кров'яному агарі; ревертант із переважно вираженою оксидазною активністю – 308 окс. рев.; ревертант із переважно вираженою редуктазною активністю – 308 ред. рев. Вид переважної активності ревертантів оцінювали на індикаторному середовищі певного біохімічного складу [6].

Оцінку антагоністичної активності аерококів проводили за допомогою тест-культур каталазонегативного штаму *Vibrio NAG* p-6078 і каталазопозитивного штаму *E. coli* AB 1157. Показником антагоністичної активності аерококів служили зона пригнічення росту тест-культур після запилення їх суспензіями добових штрихів росту культур аерококів.

Визначення метилглюксаму в штаммах аерококів проводили при вирощуванні культур у рідкому середовищі [2], що у якості попередників метилглюксаму містить глюкозу, дигідроксиацетон, α -гліцерофосфат або треонін у концентраціях по 100 мг/мл.

Виділення НАД-незалежної лактатдегідрогенази і визначення її активності проводили за раніше опублікованим методом [7]. Визначали також вміст пероксиду водню в культуральних рідинах аерококів [8]. Білок визначали біуретовим методом. Фазово-контрастне дослідження морфології культур аерококів проводили за допомогою мікрокамер.

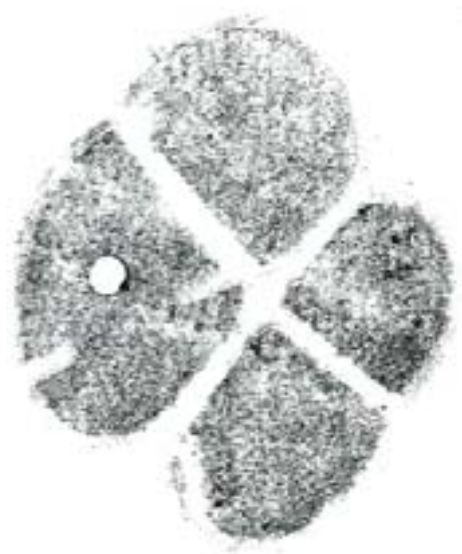
Для електронно-мікроскопічного дослідження культури початкового штаму і ревертантів вирощували протягом 24

год на МПА при 37 °С. Культуру мутанту вирощували за тих самих умов на МПА з додаванням 10 % кінської сироватки і на збідненому за нативним білком середовищі [9].

Колонії разом зі шматочком агару вирізували, фіксували 1 % глутаровим альдегідом на 0,15 М фосфатному буфері (pH 7,4) протягом 2 год при кімнатній температурі, триразово відмивали тим же буфером і дофіксували 1 % OsO_4 протягом 18 год при тій же температурі. Зневоднення, заливання в епоксидні смоли і мікроскопію здійснювали за відомими методами [10].

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження морфології клітин було проведено у фазово-контрастному мікроскопі з використанням мікрокамер і паралельно за допомогою ультратонких зрізів. При фазово-контрастній мікроскопії штамів *A. viridans* спостерігалися в основному округлі кокоподібні клітини (мал. 1а). При перегляді тієї ж культури в електронному мікроскопі також виявлені коки з гомогенною клітинною стінкою товщиною 40-45 нм (мал. 1б). Пошаровість клітинної стінки слабка, цитоплазматична мембрана виявлялася погано, цитоплазма була більш-менш рівномірно заповнена рибосомами і мала досить високу електронну щільність. У цитоплазмі добре помітні невеликі зони нуклеоїду і гранули волютину, що, випаровуючись під пучком електронів, мали вигляд світлої вакуолі, обмеженої трьохшаровою мембраною. Поділ клітин відбувався шляхом утворення поперечних перегородок, у результаті чого формувалися 4 дочірні клітини (мал. 2).



Мал. 2. Електронограма початкового штаму аерококу x120 000.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При перегляді культури мутанту *A. viridans* 308 н/а, який не продукує пероксиду водню, як у фазовому контрасті, так і в електронному мікроскопі, відзначалися суттєві зміни морфології й ультраструктури клітин порівняно з клітинами початкового штаму. Вирослі клітини на МПА з 10 % кінською сироваткою як у світловому, так і в електронному мікроскопі мали не кокоподібну, а подовжену, іноді чітко бацилярну, нерідко подовжено-грушоподібну форму (мал. 3а, 3б). На відміну від клітин початкового штаму, у клітин мутанту спостерігалася мікрокапсула, що відходила від поверхні клітинної стінки у вигляді коротких ворсинок і кушчиків. Клітинна стінка не була всюди гомогенною. У деяких ділянках пошаровість проглядалася краще. У цитоплазмі закономірно виявлялися мембранні структури ламелярного типу, звичайно розташовані в місцях утворення продукту, що мав високу електронну щільність. Подальша ідентифікація гіперпродукції метилглюксалю клітинами мутантів унаслідок порушення лактатоксидазної функції дозволяє припускати його концентрацію в електронно-щільних зонах. Морфологічні зміни клітин мутанту чіткіші на середовищі, збідненому нативним білком. У препаратах цієї культури, переглянутої у світловому мікроскопі, кокоподібні клітини траплялися рідше, частішими були клітини грушоподібної, гантелеподібної і булавоподібної форм (мал. 3а).

При електронно-мікроскопічному дослідженні виявлено, що гетерогенність культури пояснюється атиповим поділом. Це призводить до утворення подовжених клітин з великою кількістю поперечних перегородок, нерідко асиметрично розташованих (мал. 4). Деякі з дочірніх сегментів мали

більший розмір, набуваючи булавоподібної або гантелеподібної форми. Структура клітинної стінки такої культури була подібна до структури стінки мутанту, описаної вище.



Мал. 4. Порушення поділу в МФМ. Електронна мікроскопія $\times 100\ 000$.

Цитоплазма клітин, особливо в окремих сегментах, мала високу електронну щільність; зони нуклеоїду та внутрішньоцитоплазматичних мембранних структур не виявлялися. Поза клітинами виявлені кристалоподібні структури округлої або гексагональної форми, що мали високу електронну щільність і певну періодичність.

У культур ревертантів, особливо в оксидазного варіанту, що продукує підвищену кількість пероксиду водню, відновлювалася форма і структура клітин (мал. 5а, 5б, 5в). У клітин редуктазного варіанту зі слабкою продукцією пероксиду водню на поверхні клітинної стінки ще зберігалася невеличка мікрокапсула, а клітини ділилися шляхом утворення як симетричних, так і асиметричних перегородок. Навіть коли клітини ділилися на 4 частини, дочірні сегменти були неоднакові за розміром.

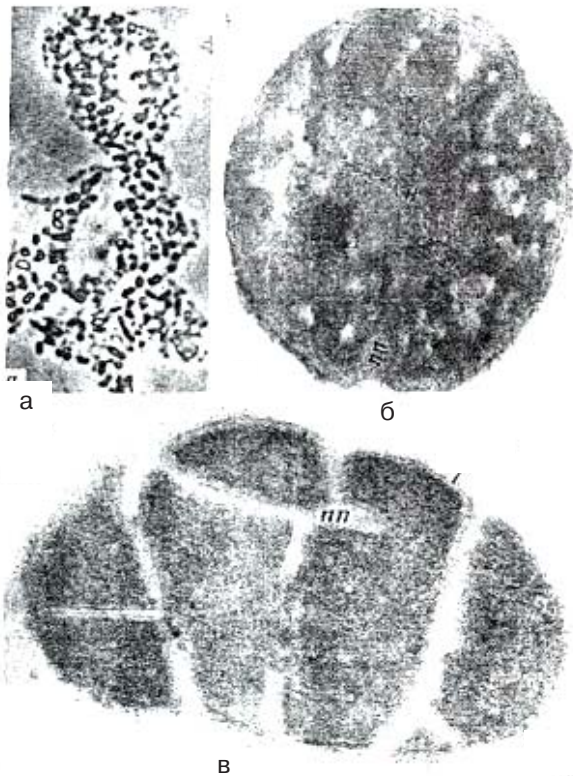
Морфологічні й ультраструктурні особливості початкової культури аерокока, мутанта і ревертантів, очевидно, є наслідком змін біологічних властивостей. Для встановлення цього зв'язку було проведено порівняльне вивчення ряду властивостей культур аерококів.

Був вивчений вплив на описані культури аерококів деяких антибіотиків, що діють на основні шляхи біосинтезу клітинної стінки (табл. 1).



Мал. 3. Ультраструктура *A. viridans* 308 н/а: а – фазово-контрастна мікроскопія $\times 3\ 600$; б – клітини того ж морфофункціонального мутанту при електронній мікроскопії $\times 100\ 000$.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 5. Ультраструктура ревертантів *A. viridans*: а, б – клітини оксидазного ревертанту, $\times 2500$ і $\times 9000$; в – клітина редуктазного ревертанту, $\times 9000$.

Як видно з таблиці, клітини мутанту, на відміну від клітин початкової культури, високочутливі до дії пеніциліну, оксациліну, метициліну і стійкі до дії лізоциму. У ревертантів більшою або меншою мірою спостерігається відновлення початкових властивостей.

Було встановлено, що зникнення антагоністичної активності в мутантів пов'язане з відсутністю продукції пероксиду водню внаслідок втрати активності НАД-незалежної лактатдегідрогенази (ЛДГ) (табл. 2).

Біосинтез лактату в досліджуваних культур аерококів відбувається з метилгліоксалу за допомогою гліоксалаз. Відсутність окислення лактату в неактивного мутанту призводить до накопичення метилгліоксалу, що є інгібітором біосинтезу поліамінів, що регулюють поділ клітин [5, 11].

Найбільша концентрація метилгліоксалу накопичується в культурах мутанту аерококу, що не продукує пероксид водню, особливо при введенні в середовище α -гліцерофосфату. Привертає увагу підвищене накопичення метилгліоксалу при введенні в середовище треоніну в культурі редуктазного ревертанту, що цілком не відновлює початкову морфологію.

У літературі є поодинокі повідомлення, що пов'язують морфологічні зміни клітин без порушення цілісності клітинної стінки з функціональними змінами.

Зниження рівня супероксидної дисмутази в культурах *Campylobacter jejuni* ATC 29428 веде до

Таблиця 1

Чутливість штамів аерококів до пеніцилінів і лізоциму

Штам	Мінімальна пригнічувальна концентрація антибіотиків, мкг/мл			
	пеніцилін	оксацилін	метицилін	лізоцим
167 реп.Г	125	500	3,84	61,44
308 н/а	0,12	0,12	0,12	2500
308 окс. рев.	125	125	0,12	3,84
308 ред. рев.	125	125	1,92	7,68

Таблиця 2

Біологічна активність штамів аерококів ($M \pm m$)

Штам	Показники біологічної активності			
	діаметр зони пригнічення росту вібріону, мм	діаметр зони пригнічення росту <i>E. coli</i> , мм	активність ЛДГ, од./мг білка ензиму	накопичення пероксиду водню в бульйоні, ммоль
167 реп.Г	37,2 $\pm$ 3,4	5,0 $\pm$ 1,2	714 $\pm$ 15	0,3 $\pm$ 0,06
308 н/а	0	0	0	0
308 окс. рев.	47,5 $\pm$ 5,6	12,1 $\pm$ 1,2	1112 $\pm$ 87	4,2 $\pm$ 0,8
308 ред. рев.	30,2 $\pm$ 5,1	15,7 $\pm$ 4,3	231 $\pm$ 21	0,08 $\pm$ 0,001

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

накопичення кокоподібних форм [12]. Це вказує на нез'ясовану роль супероксидного радикалу в процесі морфоутворення. Csillag [13] описала кокоподібну трансформацію культур мікобактерій, пов'язавши її з особливими умовами культивування, зокрема зі зміною доступу кисню в культури.

Спостереження про мінливість аерококів відсутні. Одержання і вивчення різноманітних морфологічних варіантів аерококів обговорюється вперше.

Висновок

Відсутність активності НАД-незалежної лактат-дегідрогенази і накопичення в культурах морфологічних мутантів аерококів метилглюксалью дозволяє пов'язати ці явища з морфологічною трансформацією аерококів, тому що метилглюксаль є інгібітором біосинтезу поліамінів і автоінгібітором бактерій.

Література

1. Ballester L.M., Ballester M., Belaich J.P. Purification of the viridocine produced by *Aerococcus viridans* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1980. – V. 17, N 5. – P. 784-788.
2. Ballester L.M., Ballester M., Belaich J.P. Viridocine: a bactericine from *Aerococcus viridans* // *Ann. Microbiol.* – 1977. – V. 128. – P. 393-400.
3. Новый пробиотик А-бактерин / Под ред. Г.Н. Кременчуцкого. С.А. Рыженко. – Днепропетровск: Пороги, 2001. – 252 с.
4. Кременчуцкий Г.Н. Биологические особенности А-бактерина // *Медичні перспективи.* – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 90-97.
5. Freedberg W.B., Kistler W.S., Lin E.C. Superoxide radical and Superoxide dismutase // *J. Bacteriol.* – 1971. – V. 108. – P. 137.
6. А.с. № 1359301 СССР. – Кременчуцкий Г.Н. // *Открытия, изобретения.* – 1987. – Т. 46. – С. 102.
7. Doelle H.B. Nicotinamide Adenine Dinucleotide-Dependent and Nicotinamide Adenine Dinucleotide-Independent lactate dehydrogenase in homofermentative and heterofermentative lactic acid bacteria // *J. Bacteriol.* – 1971. – V. 108. – N 3. – P. 1284-1289.
8. Государственная фармакопея СССР. – 10-е изд. – М.: Медицина, 1968. – 1079 с.
9. Ferchan R., Krementchoutski G. Recognition of *Aerococcus viridaus* by the clinical microbiologist // *Abstr. Papers Sixth Scientific Conference. Kabul University.* – 1987. – P. 135.
10. Алексеев В.С. Методика электронно-микроскопического исследования // *Укр. биохим. журн.* – 1987. – Т. 59. – С. 88.
11. Cornall A.G., Bardawill C.J., David M.M. Eradication of endemic methicillin-resistant *S.-aureus* infectious from a neonatal intensive care unit // *J. Biol. Chem.* – 1949. – V. 177. – P. 751.
12. Moran A.P., Upton M.E. Protein measurement with Folin phenol reagent // *J. Appl. Bacteriol.* – 1987. – V. 62. – P. 43.
13. Williams R.E., Hirsch A., Cowan S.T. *Aerococcus* – a new bacterial genus // *J. Gen. Microbiol.* – 1953. – V. 8. – P. 475.

HETER_κGENEITY κF AER_κCR_κCCUS VIRIKANS P_κPULLAT_κN

H.N. Kremenchutsky, S.I. Valchuk, A.K. Tolstanov,
Muammar Kivan Akhmed, S.A. Ryzhenko

SUMMARY. *The techniques of phase-contrast and electronic microscopy were used to demonstrate the morphological and ultrastructural modifications of Aerococcus viridans cells which had lost the ability to oxidise lactate and to produce hydrogen peroxide. It was revealed the increased level of methyl glyoxal in the cultures of mutants. In the cells of mutants the resistance to antibiotics of penicillin group is sharply lowered and the stability to lysozyme is significantly increased.*

The accumulation of methyl glyoxal which inhibits the synthesis of polyamines, regulators of cell division, is coupled with the following morphological modifications of A. viridans: polymorphism, cell elongation with the formation of numerous asymmetric cross partitions, and the appearance of lamellar membrane structures at sites where the electron-dense product is accumulated. This correlation has opened up the new approaches to the study of bacterial morphological modifications.

© Кучма І.Ю., 2004
УДК 615.31+579.8.612/018

І.Ю. Кучма

ПРОФІЛАКТИЧНА ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИБІОТИКІВ ТА АНТИСЕПТИКІВ ГРУПИ ЧЕТВЕРТИННОГО АМОНІЮ НА МОДЕЛЯХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ІНФЕКЦІЙ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України

На моделях генералізованої стафілокової та синьогнійної інфекції визначено профілактику і лікувальну ефективність антибіотиків, використаних у суббактеріостатичній концентрації разом з антисептиками групи четвертинного амонію. Це дозволяє суттєво знизити дозу антибіотика при збереженні його ефективності. Комплексне застосування антибіотиків і четвертинних амонієвих сполук, які володіють різноспрямованими механізмами протимікробної дії, вельми перспективне для медичної практики, сприяє успішній протидії формуванню антибіотикорезистентності патогенів і значною мірою запобігатиме негативному впливу хіміотерапевтичних засобів на організм людини.

Незважаючи на появу в останні роки антибіотиків нових поколінь з вираженою протимікробною активністю та широким спектром дії, оптимізація хіміотерапії для клініциста залишається невирішеною проблемою [1, 2]. Про це свідчить неукліне поширення гнійно-запальних захворювань мікробного генезу, часта хронізація патологічних процесів, суттєве зниження ефективності лікарських засобів при інтенсивному формуванні антибіотикорезистентності. Виходячи з позиції, що ліквідація інфекційного запалення припускає взаємодію патогену, хіміотерапевтичного засобу і санаційних можливостей організму людини як багатофакторного процесу, різноспрямованість векторів кожної складової бажано об'єднати і спрямувати в єдине русло, зближуючи точки зіткнення місцевих і загальних компонент саногенезу з перепонами процесам адгезії, колонізації та подальшого розповсюдження патогену (або його токсичних субстанцій) за межі зони первинного інфікування.

Широке застосування антибіотиків для лікування гнійно-запальних захворювань мікробного генезу сприяло значному зниженню тривалості пе-

ребування хворих в стаціонарах, смертності їх та інвалідизації [3, 4]. Проте в останні роки спостерігається поступове пониження ефективності антибактерійної терапії [5]. Одним з шляхів подолання цього негативного феномена є динамічне вивчення чутливості патогенів до антибіотиків, поєднане застосування з протимікробними препаратами інших груп (сульфаміди, антисептики тощо). Немотивоване використання антибіотиків призводить як до зміни клінічного перебігу гнійно-запальних захворювань (частіше в бік потягання) і зміни клінічної картини, так і інтенсифікації формування та поширення стійких варіантів збудників, які вже набули поліантибіотикорезистентності [6-8].

Наведені в попередніх публікаціях [9, 10] результати власних досліджень щодо наявності *in vitro* синергидної протимікробної дії антибіотиків у поєднанні з антисептиками групи четвертинного амонію, а також ряду позитивних інших властивостей останніх (пригнічення антиімуноглобулінової, протилізоцимної і фібринолітичної дії клінічно значущих збудників гнійно-запальних захворювань, гальмування процесу елімінації плазмід тощо) спонукали до визначення параметрів їх фармакологічної сумісності на експериментальних моделях. При плануванні експериментів на тваринах вважали за доцільне застосовувати антибіотики в якості основного хіміотерапевтичного засобу, а антисептики – потенціюючого. З масиву антибіотиків, які сьогодні використовуються в широкій клінічній практиці, відібрано перш за все ті, які з різних причин поступово втрачають свою ефективність (наявність полірезистентних варіантів патогенів, перехресна стійкість, токсичність тощо).

Вважаємо за доцільне навести коротку характеристику антибіотиків, які найчастіше використовуються клініцистами при лікуванні захворювань

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

бактерійного походження, та обумовити дані за включення окремих з них до експериментів на тваринах.

Антибіотики групи пеніциліну протягом більш як півсторіччя широко застосовуються в медичній практиці для лікування інфекційних і гнійно-запальних хвороб. Порівняно з іншими групами антибіотиків пеніциліни менш токсичні, володіють широким спектром активності щодо грампозитивних і грамнегативних збудників, достатньо висока реакційна здатність пеніцилінового ядра – 6-амінопеніциланової кислоти – завдяки наявності тiazолідинового та β -лактамного кілець дозволяє модифікувати молекули антибіотика і одержувати все нові й нові похідні цієї кислоти. Таким чином, при зниженій клінічній ефективності попередніх пеніцилінів для медичної практики мікробіологічним і синтетичним шляхами розроблялись пеніциліни наступних поколінь з новими позитивними властивостями. Так, на зміну натрієвим і калієвим солям бензилпеніциліну прийшли напівсинтетичні пеніциліни – оксацилін, омніцилін, карбеніцилін, карфецилін, азлоцилін, амоксицилін, піперацилін і багато інших. Після виявлення основної причини зниження клінічної ефективності пеніцилінів (продукція мікробами специфічного ферменту пеніцилінази) хімічним шляхом модифіковано нові препарати, в молекулу яких введено інгібітори β -лактамаз – сульбактам, клавуланову кислоту, та зобактан. Синтезовано уназин, що є комбінованим антибіотиком у складі ампіциліну-натрію та натрієвої солі сульфаксиму (сульбактам-натрій), який здатний діяти бактерицидно відносно широкого кола грампозитивних і грамнегативних аеробів та анаеробів. Серед так званих захищених пеніцилінів (що включають інгібітори β -лактамаз) в медичній практиці широкого використання набули амоксиклав та аугментин, біодоступність яких досягає 93-95 %, до яких чутливі плазмідні лактамази стафілококів, плазмідні та хромосомні лактамази (класу А) багатьох грамнегативних патогенів, у тому числі анаеробів. В найближчому майбутньому, навіть з появою великого арсеналу антибіотиків інших груп, клінічна значущість пеніцилінів не буде обвально знижуватись. Вказівки на можливість алергічних реакцій на введення антибіотиків групи пеніциліну та нейротоксичність не зіставні з широтою їх використання в медичній практиці і, на наш погляд, дещо перебільшені. Тому вважаємо за доцільне не вишукувати позиції за різке скорочення застосування антибіотиків групи пеніциліну в медичній практиці

[11, 12] або навіть за категоричне виключення їх з арсеналу хіміотерапевтичних засобів [13], а визначити шляхи підвищення ефективності пеніцилінів і підходи щодо їх раціонального використання. Вказане стосується також антибіотиків групи тетрацикліну та аміноглікозидів, передусім гентаміцину, мова про яких піде далі.

Антибіотики групи тетрацикліну та їх напівсинтетичні похідні (тетрациклін, окситетрациклін, метациклін, доксициклін та ін.) у базовій структурі включають конденсовану чотирициклічну систему. Тетрацикліни мають широкий спектр протимікробної дії, активні відносно грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, спірохет, рикетсій, збудників трахоми й орнітозу, неактивні до протеїв, сибіогнійної палички, грибів і дрібних вірусів (грипу, кору, поліомієліту тощо). Тетрацикліни є специфічними інгібіторами синтезу білка бактеріями на рівні рибосом. Висока біодоступність тетрациклінів (у доксицикліну вище 95 %), бактеріостатична дія практично щодо всіх збудників гнійно-запальних захворювань (за винятком протеїв і псевдомонад) та порівняно низька токсичність зумовлюють широке застосування їх при гнійно-запальних захворюваннях, передусім органів дихання.

Характерною хімічною особливістю антибіотиків групи аміноглікозидів (стрептоміцин, мономіцин, неоміцин, сизоміцин, канаміцин, гентаміцин, тобраміцин та ін.) є наявність в молекулі аміноцукрів, сполучених глікозидним зв'язком з агліконовим фрагментом, та 2-дезоксид-стрептоліну. Аміноглікозиди володіють широким спектром протимікробної дії, активні щодо аеробних грамнегативних і грампозитивних патогенів, малоактивні відносно анаеробів. Бактерицидна дія аміноглікозидів обумовлена зв'язуванням специфічних рецепторів бактерійних рибосом, порушенням синтезу компонентів цитоплазматичних мембран. Цим значною мірою обумовлена й висока токсичність антибіотиків цієї групи. Прояви кохлеарної та вестибулярної токсичності, блок нервово-м'язової провідності, підсилення токсичної дії препаратів платини, петлевих діуретиків, курареподібних речовин, анестетиків, ефіру тощо, значною мірою є перешкодою для їх широкого використання в медичній практиці. І все ж при цілому ряді інфекційних і гнійно-запальних захворювань (сепсис, перитоніт, пневмонії, емпієма, плеврит, абсцеси легень) аміноглікозиди завдяки корисним фармакокінетичним і фармакодинамічним ефектам (швидке всмоктування, подовженість бактерицидної дії в крові

до 12 год, елімінація нирками в незмінному вигляді та ін.) досить ефективно використовуються клініцистами й сьогодні. Формування резистентності у бактерій до аміноглікозидів (за винятком стрептоміцину) відбувається значно повільніше, ніж до антибіотиків інших груп.

Велика група цефалоспоринов, які в складі базової хімічної структури – 7-аміноцефалоспоринової кислоти – також мають лактамне кільце, на раховує вже декілька поколінь і з кожним наступним з них розширюється спектр протимікробної дії та підвищується активність відносно грамнегативних мікроорганізмів. Так, цефалоспоринов першого покоління (цефалоридин, цефалотин, цефепірин, цефрадин, цефазолін, цефалексин, цефадроксил та ін.) проявляли свою дію в основному щодо грампозитивних коків, були неактивні відносно патогенів, що продукували пеніциліназу, очевидних переваг перед пеніцилінами при лікуванні гнійно-запальних процесів вони не мали. Та вже починаючи з другого покоління (цефторуксин, цефатіам, цесулодит, цефетамет, цефаклор та ін.), суттєво розширено спектр їх дії. Вони високоактивні відносно полірезистентних штамів *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*. Цефалоспоринов третього покоління (цефотаксим, цефтазидин, цефтриаксон, цефепіразин, цефадизим та ін.) ще активніші до ешерихій, клебсієл, протеїв, гемофілів, лістерій, у тому числі й до антибіотикорезистентних патогенів зі зниженою чутливістю незалежно від типу продукованої лактамази. Цефалоспоринов четвертого покоління (цефпіром, цефінім) мають деякі особливі властивості. Подібно до цефалоспоринов попередніх поколінь, вони стійкі до плазмідних β -лактамаз грамнегативних бактерій, при цьому стійкі до дії хромосомних β -лактамаз і, на відміну від своїх попередників, високоактивні відносно анаеробів, передусім неспорових і бактероїдів.

Матеріали і методи

Проведений аналітичний експеримент дозволив означити певні підходи до вибору антибіотиків для дослідження ефективності їх сумісної дії з антисептиками в досліді *in vivo*. Так, при стафілококовій генералізованій інфекції білих мишей вирішено використати бензилпеніциліну натрієву сіль, сульбактамний антибіотик уназин і тетрациклін, при синьогнійній септицемії – гентаміцин і цефазолін.

Бензилпеніцилін, уназин і тетрациклін застосовували в загальноприйнятій для септичного стану добовій дозі 500 мг/кг і нижче (250 і 125 мг/кг), гентаміцин – 10 мг/кг і нижче (5,

2,5 мг/кг), цефазолін – 100 мг/кг і нижче (50, 25 мг/кг). Антисептики групи четвертинного амонію в суббактеріостатичній концентрації (для стафілококів 0,5 мкг/мл, для псевдомонад – 5 мкг/мл) при перерахуванні на масу тварин вводили одночасно з антибіотиками, в одному й тому ж розчині, оскільки відсутність їх взаємної нейтралізації при прямому контакті доведено в попередніх дослідіах.

Дослідження проведено на моделях генералізованої стафілококової та синьогнійної інфекції згідно з рекомендаціями Г.Н. Першина [14]. Генералізована стафілококова інфекція змодельована з використанням клінічного штаму *S. aureus* № 134, виділеного від хворого на ХОЗЛ. Цей штам має гемолітичну та лецитиназну активність, продукує плазмокоагулазу, фібринолізин, гіалуронідазу і ДНК-азу, є полірезистентним до антибіотиків. Бензилпеніцилін пригнічував ріст тест-культури стафілококу в концентрації 125 мкг/мл, уназин – 62,54 мкг/мл, тетрациклін – 125 мкг/мл, хлоргексидин, фогіцид, тіоній і мірамістин – 7,8 мкг/мл, декаметоксин і етоній – 1,65 мкг/мл. Білим мишам масою 18-20 г внутрішньочеревно вводили інфікувальну дозу стафілококів (4×10^6 КУО) у вигляді зависі в ізотонічному розчині кухонної солі з додаванням 0,4 % агару. Антибіотики з антисептиками вводили внутрішньом'язово чотири рази на добу.

Модель синьогнійної септицемії у білих мишей створювали шляхом внутрішньочеревного введення 2 LD_{100} *P. aeruginosa*, штам № 38, виділеного від хворого на ХОЗЛ. Цей штам характеризувався гемолітичною і фібринолітичною активністю, продукував плазмокоагулазу, уреазу і нуклеази, утворював екзотоксин типу А, був полірезистентний до антибіотиків. Гентаміцин пригнічував розмноження тест-мікроба в концентрації 7,8 мкг/мл, цефазолін – 15,6 мкг/мл, хлоргексидин, фогіцид і тіоній – 31,2 мкг/мл, етоній і мірамістин – 15,6 мкг/мл, декаметоксин – 7,8 мкг/мл.

Результати досліджень та їх обговорення

Профілактичний і лікувальний ефект досліджуваних антибіотиків у поєднанні з антисептиками враховували за показниками виживання тварин у групі, сумарної тривалості їх життя та частоти виділення тест-мікробів з крові та внутрішніх органів експериментальних тварин у динаміці експерименту. За тваринами спостерігали протягом 10 днів (для зручності підрахунку максимуму тривалості життя тварин).

При експериментальній генералізованій стафілококовій інфекції білих мишей встановлено профілактичну та лікувальну ефективність бензилпеніциліну з антисептиками групи четвертинного амонію. Всі досліджувані антисептики достовірно підвищували виживання тварин порівняно з контролем при використанні бензилпеніциліну в по-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ловинній терапевтичній дозі як з профілактичною, так і з лікувальною метою.

Ефективність уназину і тетрацикліну в аналогічних умовах дослідів при стафілококовій інфекції суттєво не відрізняються між собою та порівняно з ефективністю бензилпеніциліну. Не відзначено суттєвої переваги в ефективності при стафілококовій септицемії уназину (препарату з вираженою проти- β -лактамною дією) перед бензилпеніциліном і тетрацикліном. В цілому слід відзначити наявність синергійного ефекту використаних антибіотиків з похідними четвертинного амонію, серед останніх більш ефективними в усіх дослідів показали себе декаметоксин, етоній і тіоній.

Загибель тварин при стафілококовій інфекції в контрольних групах (де використовувався лише антибіотик) майже завжди наставала в першу добу від моменту інфікування, в дослідних – протягом 1-3 діб. Показник тривалості життя тварин у групах, за результатами наших дослідів, не виявився дуже інформативним, та все ж у ряді випадків при однаковій кількості загинув тварин у групі відмічено достовірну ($P < 0,05$) різницю в подовженості життя хворих тварин, що опосередковано свідчить за деяку перевагу ефективності одного препарату перед іншим.

Інтенсивність контамінації стафілококами крові та внутрішніх органів вважаємо за доцільне подати в узагальненому варіанті. У загинув тварин в усіх групах вона виявилася масивною (10^5 - 10^9 КУО/мл або г), у тварин, що вижили, в динаміці дослідів обсіменіння мікробами крові та внутрішніх органів знижувалось різко в перші 2-3 доби, надалі (до 5-ї доби) кількість мікроорганізмів зменшувалась поступово, а після 5 діб від моменту інфікування у тварин, що вижили, стафілококи виділяли лише в поодиноких випадках.

При синьогнійній септицемії також відмічено чітку синергійну дію антибіотиків з антисептиками групи четвертинного амонію. Більш ефективним у подібних умовах дослідів виявився цефазолін, та все ж і гентаміцин володів досить високою профілактичною і лікувальною дією. Поєднання гентаміцину з антисептиками, перш за все з декаметоксином і фогуцидом, дозволяє більш як утричі зменшити загибель тварин при різних схемах використання. Поєднання цефазоліну з усіма взятими в дослід похідними четвертинного амонію достовірно ($P < 0,05$) знижує загибель тварин при генералізованій синьогнійній інфекції (порівняно з групами контролю).

Загибель тварин при синьогнійній інфекції в контрольних групах наставала в перші доби від моменту інфікування, в дослідних – протягом 1-5 діб. Показник тривалості життя опосередковано свідчить за дещо вищу профілактичну та лікувальну ефективність декаметоксину, етонію і тіонію в поєднанні з антибіотиками при генералізованій синьогнійній інфекції білих мишей.

Контамінація псевдомонадами крові та внутрішніх органів загинув тварин була масивною (10^6 - 10^9 КУО/мл або г), у тварин, що вижили, елімінація збудника проходила поступово, протягом майже 2 тиж.

Висновок

У дослідях *in vivo* підтверджено потенціювання протимікробної активності антибіотиків та антисептиків при генералізованій стафілококовій і синьогнійній інфекції білих мишей. Досягнуто досить вираженого профілактичного і терапевтичного ефекту при використанні антибіотиків як базових хіміотерапевтичних засобів у поєднанні з похідними четвертинного амонію. Це вказує на доцільність подальших досліджень з метою визначення раціональних схем і методик поєданого використання антибіотиків і антисептиків при гнійно-запальних захворюваннях.

Література

1. Бережнов С.П., Мухарська Л.М., Падченко А.Г., Ємець М.А. Питання епідеміології та профілактики інфекційних хвороб // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 2. – С. 80-84.
2. Гречко В.А. Антибіотикочутливість штамів збудників, вилучених від хворих гнійно-запальними процесами // Провізор. – 1999. – № 1. – С. 52-59.
3. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3-х т. – Київ: Здоров'я, 2000. – Т. 1. – 904 с.
4. Дідик В.С. Біологічні властивості та чутливість до протимікробних препаратів збудників гнійно-септичних інфекційних захворювань // Вісник Сумського державного університету. – 2001. – № 11. – С. 185-188.
5. Крестецька С.Л. Антифагова активність похідних акридину та фенантридину // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 4. – С. 183-185.
6. Ковальчук В.П. Протимікробна активність і лікувально-профілактична дія антисептичних засобів та антимікробних матеріалів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Харків, 1999. – 32 с.
7. Павлова Н.В. Експериментальне обґрунтування сумісного використання мірамістину і антибіотиків для лікуван-

ня гнійних ран // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичної охорони здоров'я. – Сімферополь, 1997. – Т. 133. – С. 78-83.

8. Палій І.Г. Сучасні аспекти профілактичної і терапевтичної антисептики та хіміотерапії // Інфекційні хвороби. – 1995. – № 1. – С. 36-38.

9. Кучма І.Ю. Эффективность декамтоксина в профилактике и лечении гнойно-воспалительных заболеваний // Микробиология, иммунология, биотехнология – практика здравоохранения. – Харьков, 1997. – С. 28-33.

10. Москаленко В.Ф., Васильев М.В., Кучма І.Ю. та ін. Екологічні аспекти медичної мікробіології та перспективи боротьби з інфекційними захворюваннями // Проблеми медичної науки і освіти. – 1999. – № 1. – С. 79-83.

11. Enantrides C.T., SyKes A.N. A revaluatin of antibiotic prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy // J. Laparoendosc. surg. – 1994. – V. 4, N 6. – P. 375-378.

12. Hahn F.E. New derivatives of chloramphenicol activ against resistant bacteria // Nat. Sench. – 1996. – P. 67-89.

13. Rotter F.E. Chirurgische Handdesinfection // Klinische Antiseptic. – Berlin, 1998. – 282 S.

14. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. – М.: Медицина, 1971. – 539 с.

PREVENTIVE AND THERAPEUTIC EFFICACY OF ANTIBIOTICS AND ANTISEPTICS OF QUATERNARY AMMONIUM GROUP ON THE MODELS OF EXPERIMENTAL GENERALIZED INFECTIONS

I.Yu. Kuchma

SUMMARY. It was determined the prophylaxis and therapeutic efficacy of antibiotics to be used in subbacteriostatic concentration together with antiseptics of quaternary ammonium group on the models of generalized staphylococcal and blue-purulent infection. It allows to decrease significantly the dose of antibiotic with its efficacy saving. The complex application of antibiotics and quaternary ammonium compounds with various mechanisms of antimicrobial action is very perspective for medical practice. It promotes the successful action to the formation of antibiotic resistance of pathogenes and it will considerably prevent the negative effect of chemiotherapeutic remedies on the human organism.

© Зінчук О.М., 2004
УДК 616.995.42-07

О.М. Зінчук

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕЙРОБОРЕЛІОЗУ

Національний медичний університет, м. Львів

Для перебігу й наслідків Лайм-бореліозу (ЛБ) особливе значення має ураження нервової системи. Нейробореліоз (НБ) – найчастіший прояв підгострої і хронічної фази ЛБ і, за сучасними науковими даними, є найрозповсюдженішою трансмісивною нейроінфекцією в Європі і США [1]. Так, у Бельгії та Італії до половини випадків ЛБ перебігає з неврологічними проявами [2]. За умов півдня Швеції, де захворюваність на ЛБ сягає до 70 випадків на 100 тис. населення, НБ виявлено у 16 % хворих [3]. Частота уражень нервової системи при ЛБ у Кемеровській і Ленінградській областях (Росія), які є високоендемичними, становить відповідно 41,2 і 36 % [4, 5]. Серед хворих неврологічних стаціонарів м. Єкатеринбурга антитіла до

B. burgdorferi в титрі 1:80 виявлено у 10,4 % пацієнтів з різними нозологіями, в той час як серед донорів цей відсоток склав лише 1,9 % ($P < 0,05$) [6]. Очевидно, етіопатогенетична роль не діагностованих безеритемних форм ЛБ у виникненні та формуванні цілого ряду неврологічних синдромів потребує подальшого дослідження.

Відзначено широку варіабельність клінічного перебігу ЛБ в США та Європі. Ураження нервової системи частіше спостерігається в Європі і у більшості випадків спричиняється генотипом *B. garinii*. Виявлено, що 4-му серотипу цього генотипу (за поверхневим білком *OspA*) притаманний виражений нейротропізм і саме він найчастіше спричиняє НБ [7, 8].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

У патогенезі ураження нервової системи при ЛБ велике значення відіграє прямий вплив спірохет і їх продуктів на нервову тканину в результаті адгезії збудника до нейронів, нейроглії, клітин Шванна. Розвиток запальної реакції у відповідь на проникнення борелій супроводжується продукцією цитокінів – IL-6, TNF- α , а також оксиду азоту, що призводить до судинних уражень у вигляді васкулітів, гіпоксії. Наслідком запальних та ангіопаралітичних змін є аксональна дегенерація, а відтак невропатія [9]. Велике значення в патогенезі НБ відіграють імунопатологічні впливи, зокрема автоімунні реакції проти білків нервової тканини, які перехресно реагують з антитілами до антигенів борелій, перш за все флагеліну. У 80 % осіб з підтвердженим НБ у лікворі виявлено підвищені титри антитіл до білків кори головного мозку [1]. Велике значення мають також явища сенсibiliзації Т-лімфоцитів до деяких нейропротейнів [10].

До недавнього часу вважалося, що у пацієнтів з раннім НБ спостерігається переважно ураження периферичної нервової системи, тоді як при пізньому – мозкової тканини. Проте результати поглиблених нейрохімічних досліджень свідчать про можливість ураження речовини мозку не тільки при пізньому, але й при ранньому НБ, навіть при менінгітах гострої фази, на що вказує поява в лікворі гліальних і нейрональних протейнів [10]. Так, рівень гліального фібрилярного білка (GFAP), який є маркером астрогліальної реакції, корелює з тяжкістю ураження нервової системи при НБ і був підвищений при парезі *n. facialis* з незначною енцефалічною реакцією, а також при периферичному парезі, що свідчить про ураження не тільки корінців і менінгеальних оболонок, але й речовини головного мозку. Автори рекомендують визначення гліальних білків у лікворі з метою оцінки ступеня тяжкості ураження нервової системи при НБ, а також для контролю ефективності лікування.

Отримано переконливі дані про інтратекальну експресію інтерлейкіну-12 та інтерлейкіну-18, в той час як у сироватці крові підвищення рівня інтерлейкінів не виявлено [11]. Активність цитокінів TNF- α , TGF- β 1 та інтерлейкіну-6 достовірно вища у лікворі при гострому НБ порівняно з хронічним [12], що є відображенням протизапальної відповіді в гострий період, яка відіграє важливу роль у розвитку подальших імунних реакцій.

При НБ, спричиненому *B. garinii*, спостерігається достовірно вища кількість γ -інтерферонпродукуючих клітин у лікворі порівняно з випадками, спричиненими *B. afzelii* [8]. Встановлено, що при

НБ зростає кількість Т-лімфоцитів, які продукують γ -інтерферон, причому підвищена їх кількість утримувалася в крові 9 міс. після успішного етіотропного лікування, а в лікворі – 4 міс. Разом з тим, у хворих на НБ середній рівень продукції α -інтерферону є утричі нижчим порівняно зі здоровими донорами [4].

Найкращим діагностичним критерієм для постановки діагнозу НБ є наявність мігруючої еритеми на початку хвороби, проте вона виявляється лише в 40-60 % випадків підтвердженого ЛБ. Діагностичні труднощі при НБ можуть бути зумовлені нетиповим початком, клінічною гетерогенністю, труднощами серологічного діагнозу, що може призводити до діагностичних помилок, невчасного лікування і несприятливих вислідів у вигляді незворотних інтелектуально-мнестичних розладів [1, 2, 13].

Діагностика НБ ґрунтується на типовій клінічній картині, люмбальній пункції (лімфоцитарний плеоцитоз), серологічних дослідженнях крові й ліквору. Перші ознаки неврологічних розладів у хворих на ЛБ проявляються в середньому на 4-5-му тиж. хвороби. У гостру фазу НБ найчастіше буває лімфоцитарний менінгіт, краніальна невропатія, регіонарна монорадикулоневропатія, полірадикулоневропатія, мієлопатія [5, 14-16].

При бореліозних менінгітах часто спостерігається невідповідність тяжкості стану і змін у лікворі. Переважають симптоми загальної інтоксикації, менінгеальні симптоми спостерігаються лише в половині випадків [5, 17]. Біль голови може бути основним і єдиним симптомом.

За характером клінічних проявів можуть розвиватися сенсорні, моторні та змішані невропатії [18]. З патофізіологічної точки зору, всі черепні й периферичні невропатії при НБ є формами множинних мононевритів [19]. Для спінального менінгополірадикулоневриту характерні інтенсивні болі пекучого, рідше ріжучого характеру в грудному, поперековому відділах, які посилюються в нічний час, інколи стають нестерпними і супроводжуються парестезіями [7]. Менінгополірадикулоневрит з ураженням *n. facialis* (синдром Баннварта) – найтипівіший прояв гострого НБ [1, 20, 21]. Параліч *n. facialis* у поєднанні з лімфоцитарним менінгітом становить 90 % всіх випадків НБ у Німеччині. У цій країні НБ є причиною паралічу *n. facialis* у дітей в половині випадків і за частотою перебуває на третьому місці як причина лімфоцитарного менінгіту. Описані випадки НБ з двобічним парезом *n. facialis* [22]. Параліч *n. facialis* утримувався триваліше, ніж інші неврологічні ознаки.

Клінічні прояви синдрому Баннварта та ізольованого ураження лицьового нерва часто ідентичні, а тому лікворологічне дослідження має вирішальне значення [5]. НБ, який перебігає у вигляді синдрому Баннварта, потребує проведення диференційної діагностики з пухлинними процесами нервової системи, іншими патологічними процесами, особливо у випадку відсутності позитивних результатів специфічної діагностики [19]. Для підтвердження радикулоневропатій і нейроміопатій рекомендують проводити електрофізіологічні дослідження [21].

Після перенесених тяжких форм бореліозних менінгоенцефалітів і менінгорадикулоневритів у пацієнтів можуть залишатися неврологічні та нейропсихологічні резидуальні явища: у 36,4 % хворих утримувалися болі голови, у 27,3 % – розлади пам'яті, у 33,3 % – безсоння, у 36,4 % – мозочкові розлади (помірна атаксія), у 21,2 % – порушення пропріорецепторної чутливості [23]. Проте не виявлено моторних уражень.

Лімфоцитарний плеоцитоз у лікворі є кращим індикатором запальних процесів і спостерігається у половині випадків при мієліті й радикуліті бореліозного походження. Деякі автори пропонують вважати маркером НБ підвищений рівень желатинази в лікворі. Для диференціації НБ і мікст-інфекції з кліщовим енцефалітом доцільно визначати співвідношення популяцій лімфоцитів у лікворі [24].

Описано випадки НБ з ураженням черепних нервів, відповідальних за окорухову функцію, зокрема *n. oculomotorius*, *n. trochlearis*, *n. abducens*, з розвитком у тяжких випадках офтальмоплегії [25]. Розлади окорухової функції спостерігаються у 10-15 % пацієнтів з краніальною невропатією бореліозного походження [7]. Офтальмологічні ураження при НБ можуть бути домінуючими і проявлятися у вигляді кератокон'юнктивіту, увеїту, іридоцикліту, хоріоїдиту, ретинопатій, двобічної невропатії зорового нерва, яка в окремих випадках може призводити до субтотальної і навіть повної сліпоти [26]. Методом ангіофлюорографії можна виявити двобічний папілярний набряк, запальні та ішемічні ураження, геморагії на диску зорового нерва, які важко диференціювати. Вважається, що їх розвиток пов'язаний як з безпосереднім впливом борелій на орган зору, так і внаслідок імунопатогенного впливу на тканини ока [7]. За умов адекватного своєчасного комплексного лікування у більшості випадків настає одужання.

Торакоабдомінальний радикулоневрит раніше вважався рідкісним проявом НБ, проте, за дани-

ми німецьких дослідників [16], в останні роки такі випадки почастишали. Він характеризується у більшості випадків ураженням на рівні Th7-12 і супроводжується парезами та паралічами м'язів нижніх відділів передньої черевної стінки і потребує у кожному випадку диференціації з діабетичною торакоабдомінальною радикулопатією. Неврити, радикулоневрити, менінгорадикулоневрити в більшості випадків розвиваються на тлі відносно пізнього антитілоутворення, яке характерне для ЛБ, і незначно вираженого загальноінфекційного синдрому [5].

Найрозповсюдженішим проявом НБ у дітей є серозний менінгіт, що складає 73 % від загальної кількості випадків уражень нервової системи при ЛБ [27]. Високий відсоток розшифровки бореліозних менінгітів у дітей пояснюється більш ранньою гуморальною відповіддю порівняно з дорослими. Невропатії у дітей характеризуються відносно короткочасним, доброякісним перебігом.

Після перенесеного гострого НБ через 1-2 роки у 50 %, а через 5 років у 24,6 % пацієнтів виявляються симптоми хронічного НБ – біль голови, парез *n. facialis*, парестезії і (або) невропатії, розлади пам'яті та концентрації уваги, депресії. У 12 % пацієнтів з хронічним НБ ускладнення значно погіршили якість життя [28, 29]. Патогенетичні механізми, які лежать в основі хронізації, ще до кінця не з'ясовані.

Найтиповішими проявами пізнього, або хронічного, НБ є ураження головного мозку у вигляді прогресуючого енцефаломієліту, цереброваскулярного НБ, енцефалопатії, а також периферична невропатія [1, 5, 7, 14, 15, 21]. Частота енцефаломієліту може сягати 20 % серед хворих на НБ. Для енцефаломієліту характерні спастично-атаксічні розлади, геміпарез, порушення сечовипускання, психоорганічний синдром, екстрапірамідні ознаки [1, 21]. Спостерігається повільний прогресуючий перебіг, больовий синдром не характерний. Як і при гострому НБ, при енцефаломієліті можливе ураження черепних нервів, переважно *n. vestibulocochlearis* (від 15 до 80 %), рідше *n. opticus* [7]. Нейробореліозний енцефаломієліт може перебігати також й у тяжкій формі, описані летальні випадки [30], зокрема з ураженням стовбура мозку і розвитком дихальної та серцево-судинної недостатності, а також перебіг у вигляді синдрому Гійєна-Барре [31]. Описано летальний випадок бореліозного прогресуючого енцефаломієліту з мозочковою симптоматикою та інтелектуально-мнестичними розладами [30]. При патоло-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

гоанатомічному дослідженні виявлено багатоголишеві запальні зміни в мозковій корі, ядрах таламуса. Тяжкі форми НБ необхідно диференціювати зі спіноцеребеллярною дегенерацією. Наслідком перенесеного пізнього НБ може бути гідроцефалія.

У 36 % хворих на НБ знайдено зміни в мозковій речовині за допомогою МРТ [21, 22, 32, 33]. У більшості випадків (60 %) виявлені ураження білої речовини мозку, вогнища демієлінізації, ознаки мозкової атрофії. КТ і МРТ дозволяють візуалізувати вогнища демієлінізації і визначити стадію активності патологічного процесу. Морфологічні зміни багато в чому схожі з ураженнями при розсіяному склерозі та енцефаломієліті іншого генезу. НБ повинен підозрюватися у кожному випадку, коли у білій речовині та стовбурі мозку виявляються фокальні гіперсенсиитивні сигнали. Мають місце також клінічні аналогії між НБ і розсіяним склерозом, боковим аміотрофічним склерозом, епілептичними кризами, паркінсонізмом, гліальними пухлинами [34]. 38 % хворих на розсіяний склероз виявлялися серопозитивними до *B. burgdorferi*, що дозволяє стверджувати про асоційованість у частині випадків розсіяного склерозу з ЛБ [35].

При НБ відносно часто виявляють васкуліт з периваскулярним набряком. Такі ураження кваліфікуються як цереброваскулярний НБ. Описані випадки тромбоемболії магістральних судин мозку з розвитком ішемічних інсультів, у тому числі повторних [22, 36]. Церебральна ангіографія дозволяє виявити у таких хворих множинні стенози магістральних артерій, а також аневризми. НБ, особливо в хронічну фазу, може бути причиною не тільки ішемічних, а й геморагічних інсультів з масивними крововиливами в речовину мозку [37], субарахноїдальних крововиливів [38], васкулітів з деструкцією крупних артерій. На думку авторів, НБ повинен підозрюватися у кожному випадку інсульту нез'ясованого походження у дітей.

У хронічну стадію можуть спостерігатися енцефалопатичні симптоми – втомлюваність, сонливість, інтелектуально-мнестичні порушення, тривога, депресії, зниження концентрації уваги, деменція [20, 39, 40].

Хоча екстрапірамідні розлади при НБ не є частими, можливий розвиток дифузної хореї з порушеннями поведінки [34]. Присутність протибореліозних антитіл у лікворі підтверджує діагноз НБ. Описано міоклонічний синдром при НБ [41], який традиційно вважався наслідком нейробластоми.

НБ – діагноз клінічний і повинен бути підтверджений даними специфічної діагностики. Застосовують виявлення антитіл у крові та лікворі за допомогою імуноферментного методу (ІФА) і прямої імунофлюоресценції (нРІФ), а також виявлення збудника в лікворі культуральним методом. Позитивні та сумнівні результати ІФА і нРІФ повинні підтверджуватися імуноблотингом [42, 43].

Дослідження ліквору в ПЛР є вдалим доповненням до серологічного діагнозу і його доцільно використовувати для підтвердження як гострого, так і хронічного НБ [14]. Чутливість методу становить 30-100 % залежно від термінів хвороби (при ранньому НБ чутливість вища). На думку деяких дослідників, ПЛР усе ще залишається суто дослідницьким інструментом і поки що не може рекомендуватися для широкого використання [42]. Очевидно, значення ПЛР для діагностики ЛБ потребує подальшого вивчення.

Жоден метод специфічної лабораторної діагностики не може бути ідеальним для підтвердження всіх форм НБ. Цінність того чи іншого методу передусім залежить від особливостей імунної реактивності, а також від термінів хвороби [44]. Діагностика НБ потребує хронологічної кореляції клінічних ознак і даних специфічної діагностики.

При наявності клінічної симптоматики НБ підтвердження діагнозу лише методами визначення сироваткових антитіл недостатнє. Серед хворих на НБ 56 % мали позитивні титри протибореліозних IgM та IgG у лікворі та негативні в сироватці [45]. Визначення протибореліозних антитіл ліквору (інтратекальне антитілоутворення), синтез яких починається через 3-4 тиж. від початку клінічних проявів НБ, є показовішим, ніж просте визначення титрів антитіл у сироватці [14, 42]. Доцільно визначати індекс протибореліозних антитіл (AI), який є відношенням концентрації антитіл у лікворі та сироватці. На користь НБ свідчить значення $>1,4$. При ранньому НБ діагностична чутливість AI для IgM становила 79 %, специфічність – 96 %. Для IgG – відповідно 63 і 89 %, для загальних антитіл – 80 і 98 %. Визначення протибореліозних антитіл у сироватці крові та лікворі необхідно проводити у кожному випадку серозного менінгіту незрозумілої етіології з лімфоцитарним плеоцитозом.

Після адекватного комплексного лікування НБ, незважаючи на значне клінічне покращення, навіть через 3-5 років у більшості хворих спостерігаються віддалені наслідки у вигляді синдрому хронічної втоми, інші невизначені скарги та об'єк-

тивні дані, а також виявляються позитивні титри антитіл класу IgM [46].

Для лікування НБ рекомендовано цефтриаксон по 2 г на добу внутрішньовенно 14 днів (рання фаза) і 21 день (пізня фаза) або цефотаксим (6 г на добу). За даними Ricarova et al. (1996), при ранньому НБ після закінчення курсу лікування симптоми захворювання зникли у 30 % хворих, через 9 міс. – у 85 % [25]. При пізньому НБ результати гірші – через 12 міс. одужали 60 % пацієнтів. Результати лікування повинні оцінюватися, виходячи з клінічної картини, і меншою мірою – з лабораторних тестів, зокрема ІФА. У хворих на НБ дітей 10-денний курс лікування був ефективний у 92 % випадків через 2 міс. від початку лікування [47].

У літературі наведено різні, інколи суперечливі, дані про ефективність доксицикліну при НБ. Karkkoren та співавт. (2001) наводять дані, відповідно до яких концентрація доксицикліну в лікворі переважала мінімальну пригнічувальну для *B. burgdorferi*, і вважають, що доксициклін є ефективною, зручною та недорогою альтернативою цефалоспорином для лікування НБ [48]. Доксициклін був ефективним у 81 % хворих на НБ. Цей препарат особливо ефективний при парезі *n. facialis*. На думку Berglund et al. (2002), немає залежності між різними рекомендованими схемами антибіотикотерапії та частотою ускладнень [28]. Проте більшість дослідників при лікуванні НБ надають перевагу цефалоспорином [1, 14, 17, 20, 21, 25].

Максимальний ефект терапії хворих на НБ досягається при застосуванні не тільки антибіотиків, але й імунокоректорів, біорегуляторів нейротропної дії [32]. Кортикостероїди при НБ не повинні широко використовуватися і рекомендуються при вираженому радикулярному больовому синдромі, який утримується, незважаючи на призначення антибіотиків та анагетиків [1]. Імуносупресивна терапія (кортикостероїди, циклофосфамід) показана також при нейроборреліозному васкуліті, підтвердженому вираженими ангиографічними змінами.

Література

1. Kaiser R. Neuroborreliosis // J. Neurol. – 1998. – V. 245, N 5. – P. 247-255.
2. Machurot P.Y., Fumal A., Sadzot B. Neuroborreliosis // Rev. Med. Liege. – 2001. – V. 56, N 1. – P. 11-16.
3. Ornstein K., Berglund J., Nilsson I. et al. Characterization of Lyme borreliosis isolates from patients with erythema migrans

and neuroborreliosis in southern Sweden // J. Clin. Microbiol. – 2001. – V. 39, N 4. – P. 1294-1298.

4. Головин В.И., Лобзин Ю.В., Поляков И.А. и др. Особенности интерферонового статуса больных нейроборрелиозом и возможности его коррекции // Terra med. – 1998. – № 3. – С. 18-20.

5. Субботин А.В., Попонникова Т.В., Хроленко Д.Е. и др. Клинические особенности нейроборрелиоза у детей // Неврол. журн. – 1998. – № 5. – С. 20-23.

6. Ильина Н.С., Лесняк О.М., Волкова Л.И. и др. *Borrelia burgdorferi* у больных с неврологическими заболеваниями в эндемичном районе России // Клин. медицина. – 1996. – № 4. – С. 39-42.

7. Лобзин Ю.В., Рахманова А.Г., Антонов В.С. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов: Рекомендации для врачей. – Санкт-Петербург, 2000. – 33 с.

8. Ekerfelt C., Ernerudh J., Forsberg P., Bergstrom S. Augmented intrathecal secretion of interferon-gamma in response to *Borrelia garinii* in neuroborreliosis // J. Neuroimmunol. – 1998. – V. 89, N 1-2. – P. 177-181.

9. Sigal L.H. Immunologic mechanisms in Lyme neuroborreliosis: the potential role of autoimmunity and molecular mimicry // Semin. Neurol. – 1997. – N 1. – P. 63-68.

10. Dotevall L., Hagberg L., Karlsson J.E., Rosengren L.E. Astroglial and neuronal proteins in cerebrospinal fluid as markers of CNS involvement in Lyme neuroborreliosis // Eur. J. Neurol. – 1999. – V. 6, N 2. – P. 169-178.

11. Grusell M., Widhe M., Ekerfelt C. Increased expression of the Th1-inducing cytokines interleukin-12 and interleukin-18 in cerebrospinal fluid from patients with Lyme neuroborreliosis // J. Neuroimmunol. – 2002. – V. 131, N 1-2. – P. 173-178.

12. Widhe M., Grusell M., Ekerfelt C. et al. Cytokines in Lyme borreliosis: lack of early tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta1 responses are associated with chronic neuroborreliosis // Immunology. – 2002. – V. 107, N 1. – P. 46-55.

13. Poplawska R., Konarzewska B., Gudel-Trochimowicz I., Szulc A. Psychologic disorders in acute and persistent neuroborreliosis // Pol. Merkuriz Lek. – 2001. – V. 10, N 55. – P. 36-37.

14. Halperin J.J. Neuroborreliosis: central nervous system involvement // Semin. Neurol. – 1997. – V. 17, N 1. – P. 19-24.

15. Zhang Y., Lafontant G., Bonner F.J. Lyme neuroborreliosis mimics stroke: a case report // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2000. – V. 81, N 4. – P. 519-521.

16. Mormont E., Esselinckx W., De Ronde T. et al. Abdominal wall weakness and lumboabdominal pain revealing neuroborreliosis: a report of three cases // Clin. Rheumatol. – 2001. – V. 20, N 6. – P. 447-450.

17. Hartel C., Schilling S., Neppert B. et al. Intracranial hypertension in neuroborreliosis // Dev. Med. Child. Neurol. – 2002. – V. 44, N 9. – P. 641-642.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

18. Вирыч И.Е., Деконенко Е.П., Куприянова Л.В. и др. Характер поражений периферической нервной системы при Лайм-боррелиозе // Журн. неврол. и психиатрии. – 1997. – N 4. С. 68-69.
19. Zajkowska J.M., Lebkowski W.J., Snarska-Furla I. et al. Lymphocytic meningitis with the involvement of the skull in the course of spinal cord neoplasm simulating neuroborreliosis // Neurol. Neurochir. Pol. – 1998. – V. 32, N 5. – P. 1281-1287.
20. Kursawe H.K. Diagnosis and therapy of neuroborreliosis. On the hunt for the «great imitator» // MMW Fortschr. Med. – 2002. – V. 144, N 22. – P. 33-36.
21. Лоджиген Э.Л. Хронический нейроборрелиоз при Лайм-ской болезни // Терапевт. архив. – 1996. – № 5. – С. 41-44.
22. Tokunaga H., Ohayagi Y., Furuya H. et al. A patient with neuroborreliosis presenting gadolinium-enhanced MRI lesions in bilateral facial nerves // Rinsho Shinkeigaku. – 2001. – V. 41, N 9. – P. 632-634.
23. Gustaw K., Beltowska K., Studzinska M.M. Neurological and psychological symptoms after the severe acute neuroborreliosis // Ann. Agric. Environ. Med. – 2001. – V. 8, N 1. – P. 91-94.
24. Perides G., Charness M.E., Tanner L.M. et al. Matrix metalloproteinases in the cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis // J. Infect. Dis. – 1998. – V. 177, N 2. – P. 401-408.
25. Ricarova R., Struncova V., Amblerova V. An unusual course of neuroborreliosis with ocular involvement in a child // Cesk. Slov. Oftalmol. – 1996. – N 6. – P. 367-371.
26. Burkhard C., Gleichmann M., Wilhelm H. Optic nerve lesion following neuroborreliosis: a case report // Eur. J. Ophthalmol. – 2001. – V. 11, N 2. – P. 203-206.
27. Субботин А.В., Попонникова Т.В., Сергoвская В.Д. Поражение нервной системы в остром периоде системного клещевого боррелиоза у детей // Журн. неврол. и психиатрии. – 1998. – № 9. – С. 43-44.
28. Berglund J., Stjernberg L., Ornstein K. et al. Follow-up study of patients with neuroborreliosis // Scand. J. Infect. Dis. – 2002. – V. 34, N 6. – P. 421-425.
29. Vrethem M., Hellblom L., Widlund M. et al. Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis – a questionnaire follow-up study // Acta Neurol. Scand. – 2002. – V. 106, N 4. – P. 205-208.
30. Kobayashi K., Mizukoshi C., Aoki T. et al. Borrelia burgdorferi-seropositive chronic encephalomyelopathy: Lyme neuroborreliosis? // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 1997. – V. 8, N 6. – P. 384-390.
31. Поливанова Н., Георгиева Х., Боев И., Манев Х. Синдром Гийома-Барре у больных с положительными реакциями к боррелиозу Лайма // Инфектология – 1999. – № 1. – С. 38-39.
32. Головин В.И., Лобзин Ю.В., Поляков И.А. и др. Нейроборрелиоз в Северо-Западном регионе России // Вестн. практ. неврол. – 1999. – № 5 – С. 48-54.
33. Tarasow E., Ustymowicz A., Zajkowska J. et al. Neuroborreliosis: CT and MRI findings in 14 cases // Neurol. Neurochir. Pol. – 2001. – V. 35, N 5. – P. 803-813.
34. Piccolo I., Thiella G., Sterzi R. et al. Chorea as a symptom of neuroborreliosis: a case study // Ital. J. Neurol. Sci. – 1998. – V. 19, N 4. – P. 235-239.
35. Chmielewska-Badora J., Cisak E., Dutkiewicz J. Lyme borreliosis and multiple sclerosis: Any connection? A seroepidemic study // Ann. Agr. Environ. Med. – 2000. – N 2. – P. 141-143.
36. Klingebiel R., Benndorf G., Schmitt M. et al. Large cerebral vessel occlusive disease in Lyme neuroborreliosis // Neuropediatrics. – 2002. – V. 33, N 1. – P. 37-40.
37. Seijo Martinez M., Grandes Ibanez J., Sanchez Herrero J., Garcia-Monco J.C. Spontaneous brain hemorrhage associated with Lyme neuroborreliosis // Neurologia. – 2001. – V. 16, N 1. – P. 43-45.
38. Scheid R., Hund-Georgiadis M., Cramon D.Y. Intracerebral haemorrhage as a manifestation of Lyme neuroborreliosis? // Eur. J. Neurol. – 2003. – V. 10, N 1. – P. 99-101.
39. Poplawska R., Szulc A., Zajkowska J., Pancewicz S. Neuroborreliosis: a psychiatric problem? // Psychiatr. Pol. – 1999. – V. 33, N 2. – P. 241-250.
40. Zajkowska J.M., Poplawska R., Pancewicz S.A. et al. Mental disorders in the course of neuroborreliosis: own observation // Ibid. – 1999. – V. 33, N 6. – P. 939-946.
41. Vukelic D., Bozinovic D., Morovic M. et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome in a child with neuroborreliosis // J. Infect. – 2000. – V. 40, N 2. – P. 189-191.
42. Prasad A., Sankar D. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme neuroborreliosis are preventable // Postgrad. Med. J. – 1999. – V. 75, N 889. – P. 650-656.
43. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 1995. – N 44. – P. 590-591.
44. Pachner A.R., Zhang W.F., Schaefer H. et al. Detection of active infection in nonhuman primates with Lyme neuroborreliosis: comparison of PCR, culture, and a bioassay // J. Clin. Microbiol. – 1998. – V. 36, N 11. – P. 3243-3247.
45. Eldoen G., Vik I.S., Vik E., Midgard R. Lyme neuroborreliosis in More and Romsdal // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2001. – V. 121, N 17. – P. 2008-2011.
46. Treib J., Fernandez A., Haass A. et al. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis // Neurology. – 1998. – V. 51, N 5. – P. 1489-1491.
47. Thorstrand C., Belfrage E., Bennet R. et al. Successful treatment of neuroborreliosis with ten day regimens // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2002. – V. 21, N 12. – P. 1142-1145.
48. Karkkonen K., Stiernstedt S.H. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis // Scand. J. Infect. Dis. – 2001. – N 4. – P. 259-262.

М.І. Бураковський

ГЕМОЛІТИКО-УРЕМІЧНИЙ СИНДРОМ ДІТЕЙ

Медсанчастина Могилівського МВО «Хімволокно» (Білорусь)

Зараз гемолітико-уремічний синдром (ГУС, синдром Гассера) є однією з основних причин летальних вислідів у дітей з діареєю. Існуючі статистичні дані про цю нозологічну форму не відображають істинної картини. Нерідко навіть при типовій, класичній формі захворювання діагноз ГУС не формулюється лікарями-лікувальниками (а при несприятливому висліді – і патологоанатомами) як основний. Звичайною «маскою» ГУС у цих випадках служить діагноз «ГКІ, ускладнена гострою нирковою недостатністю», «ГКІ, ускладнена ГУС» і тому подібні.

I. Визначення і класифікація ГУС

Термін «гемолітико-уремічний синдром» об'єднує групу захворювань, у клінічній картині яких у тій чи іншій мірі виявляється характерна тріада: гостра ниркова недостатність, гемолітична анемія і тромбоцитопенія.

У дітей розвиток ГУС у більшості випадків пов'язаний з попередньою діареєю – так званий «постдіарейний», «типовий», або «класичний», ГУС. В англійській медичній літературі він звичайно позначається як «*diarrhea-associated HUS*» або «*D+HUS*». Значно рідше трапляються в дітей атипівні форми ГУС, що розвиваються без попередньої діареї («*nondiarrheal HUS*», «*D-HUS*»). До них належать поствакцинні, медикаментозні, трансплантаційні, постінфекційні (*S. pneumoniae*, *A. hydrophilia*), а також генетично зумовлені (сімейні) і змішані варіанти цього захворювання.

Використання у педіатричній літературі та практиці терміну «гемолітико-уремічний синдром» (ГУС, *HUS*) без будь-яких доповнень звичайно позначає саме постдіарейний ГУС, до якого і належить усе викладене нижче.

II. Етіологія і патофізіологія ГУС. Фактори ризику

Захворювання ендемічне для Північної і Південної Америки (США, Аргентина), Південної Африки, Європи (Нідерланди, Фінляндія, Німеччина, Великобританія, Білорусь, Росія та ін.). Середньорічний рівень захворюваності коливається від 0,2 до 3,4 випадку ГУС на 100 тис. дітей.

За іноземними даними, у більшості випадків (60-80 %) розвиток цього захворювання в дітей

пов'язаний з діареєю, спричиненою *E. coli* серотипу O157:H7, які продукують веротоксин (*V.TEC* O157). Описано епідемії ГУС, пов'язані з цим різновидом кишкової палички (Японія). Чинниками передачі колі-інфекції служать сире молоко, питна вода, немиті овочі і фрукти, м'ясні продукти, які достатньою мірою не були оброблені термічно. У Великобританії 30-50 % усіх дітей з діареєю, викликаною *V.TEC* O157, госпіталізуються й у 3-7 % з них надалі розвивається ГУС. На жаль, у нашій країні бактеріологічне і серологічне обстеження дітей з діареєю на *V.TEC* O157 проводиться епізодично, тому достовірні статистичні дані відсутні.

Заслуговою особливої уваги опублікована в липні 2000 р. в США інформація, згідно з якою застосування антибіотиків (амоксикілін, цефалоспорины, триметоприм-сульфаметоксазол) у лікуванні кишкової інфекції, спричиненої *V.TEC* O157, значно підвищує ризик розвитку ГУС у цих дітей. Слід відзначити, що розвиток ГУС не пов'язаний з нефротоксичним ефектом деяких антибіотиків, які використовуються при лікуванні діарей (аміноглікозиди).

Значно рідше розвитку ГУС передують діарея, пов'язана з *Shigella dysenteriae* (тип 1) і *E. coli* O111.

Патогенез ГУС вивчений недостатньо. Передбачається, що в його основі лежить пошкодження ендотеліальних клітин як самим веротоксином, так і утвореними ним імунними комплексами.

Це призводить до розвитку локального (насамперед – ниркового), а потім і дисемінованого внутрішньосудинного згортання, тромбоцитопенії, відкладення фібрину в судинах ниркових клубочків із зниженням швидкості клубочкової фільтрації і зменшенням перфузії ниркових канальців з їх повторною дисфункцією і некрозом.

Причини типової для ГУС мікроангіопатії не зовсім ясні, але вона, безсумнівно, бере участь у розвитку анемії і багато в чому визначає ступінь ураження інших органів (мозок, печінка, серце, легені).

Сиановити великий інтерес факт зниження продукції простаглініну ендотеліальними клітинами, виявлений у деяких хворих на ГУС, і, що ще

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

важливіше – у членів їх сімей. Простациклін є ендogenousним інгібітором агрегації тромбоцитів. Не виключено, що в деяких людей є генетичний дефект, що може призвести до розвитку ГУС, якщо етіологічний чинник спричиняє ушкодження судин.

За розподілом в різних вікових групах ГУС є хворобою молодшого дитячого віку (до 5 р.). Найбільше «небезпечний» вік варіює в різних країнах і регіонах від 7 до 24 міс. У Могилівській області, наприклад, середній вік захворілих у 1995-2003 рр. дітей складав 14,7 міс. (із коливаннями від 6 до 40 міс.).

На нашу думку, для розвитку ГУС імунна система дитини повинна бути достатньо сформована. Побічно це підтверджується тим фактом, що в дітей із вираженою гіпотрофією, синдромом мальабсорбції, хворобою Дауна, тяжкими уродженими пороками, імунodefіцитом (так звані «діти, що часто хворіють»), а також у дітей перших місяців життя ГУС не зустрічається. Всі хворі до розвитку ГУС дуже схожі один на одного – це здорові, міцні діти з благополучних сімей (якісні медичне спостереження, гарний догляд, повноцінне харчування), нерідко – із невеличкою надлишковою вагою, і більш 50 % із них раніше (до продрому ГУС) нічим не хворіли.

III. Клінічна картина ГУС

Розвиток ГУС можна розділити на два періоди: продромальний (діарейний) і гостру фазу захворювання. Перший передуює другому в середньому на 3-5 днів.

Клінічна симптоматика продромального періоду ГУС відповідає клініці гострої кишкової інфекції (частіше – середньотяжкій формі, рідше – легкій або тяжкій). У дитини підвищується температура до 37,5-38,5 °C (рідко вище), з'являється блювота (частіше одноразова) і починається діарея. Виразність діареї звичайно помірна (5-7 разів за добу), вона не має тенденції до наростання.

Домішки крові в калі (за даними копрограми) відзначаються більш ніж у 70 % хворих, але візуально ознаки гемоколіту фіксуються значно рідше, особливо на початку продрому.

Загальний стан дитини значно не страждає, втрати рідини з випорожненнями і блювотою невеликі і часто компенсуються шляхом оральної регідратації, без інфузії. За нашими даними, більш 50 % цих дітей лікуються вдома (або батьками, або дільничним педіатром). Більш того, до 2-4-го дня хвороби стан дитини нерідко навіть поліпшується (нормалізується температура, зменшується або припиняється діарея). Але тривалість

цього мнімого поліпшення невелика, звичайно декілька годин, і відразу за ним починається катастрофічний розвиток гострої фази ГУС.

Під час її виявляється і бурхливо прогресує протягом 2-3 днів уся триада ГУС: анемія, тромбоцитопенія, порушення функції нирок. З'являються блювота, блідість шкірних покривів, пастозність шкіри і підшкірної клітковини, знижується добовий діурез аж до повного його припинення, підвищується рівень сечовини і креатиніну в крові, знижується рівень загального білка й альбумінів. У 20 % хворих відзначаються симптоми ураження ЦНС (адінамія, порушення свідомості, судомні напади, геміпарези).

Характеризуючи гемолітичну анемію при ГУС, слід зазначити, що в гострій фазі захворювання рівень гемоглобіну падає дуже швидко: протягом 1-2 діб він знижується з 130-140 до 70-80 г/л, а іноді і нижче – до 40 г/л. Проте вираженого підвищення рівня білірубіну в крові при цьому не спостерігається (звичайно його рівень не перевищує 30 мкмоль/л), а іноді він і зовсім залишається нормальним. Це дозволяє припустити й інші механізми розвитку анемії при ГУС, крім гемоліза еритроцитів.

Тромбоцитопенія і ДВЗ-синдром супроводжуються відповідними змінами гемостазіограми (збільшення часу кровотечі, часу згортання, зменшення протромбінового індексу, поява продуктів деградації фібрину і фібриногену й ін.). Можливі кровоточивість слизових, місць ін'єкцій, домішки крові в блювотних масах, макрогематурія, домішки свіжої крові у випорожненнях.

Після перших трьох діб гострої фази ГУС основна роль у подальшому перебігу хвороби належить гострій нирковій недостатності (ГНН) із добре відомими її стадіями (олігоануричною, поліуричною), ускладненнями і наслідками. За ступенем виразності і тривалості ниркових порушень виділяють легку форму ГУС (повної анурії не настає або її тривалість менше 1 доби) і тяжку форму (тривалість анурії в середньому 6-7 днів, але іноді і до декількох тижнів). Олігурія більше 14 діб або анурія більше 7 діб спостерігається в 25-30 % хворих.

IV. Ускладнення і віддалені наслідки ГУС

Летальність при ГУС складає 5-7 % (США, країни Західної Європи). Проте серйозні наслідки у вигляді хронічної ниркової недостатності, мозкових крововиливів реєструються також не менше ніж у 5 % хворих, що перенесли ГУС. У віддаленому періоді гіпертонія, що потребує застосування гіпотензивних засобів, розвивається в 5-7 % хворих. Біля 30 % дітей протягом тривалого часу

(декількох років) мають протеїнурію й азотемію і стільки ж – знижений рівень гломерулярної фільтрації нирок. У 12-15 % дітей реєструється поєднання цих ознак ниркової дисфункції.

У Білорусі, на жаль, летальність значно вище, а віддалені наслідки – гірше. Причиною тому є невчасна діагностика ГУС, пізні надходження дітей у відділення діалізу і невикористання методу перитонеального діалізу для лікування ГУС.

V. Критерії ранньої діагностики ГУС

Архиважливим для завершення захворювання є своєчасне виявлення ранніх ознак ГУС у дитини з діареєю. Оскільки принципи лікування ГЛІ і ГУС дуже різні, то недооцінка симптомів ГУС надзвичайно небезпечна. Відомі випадки, коли розвиток ГУС і пов'язане з ним погіршення стану хворого (блідість, млявість, блювота, олігурія) розцінювалися лікуючими лікарями як наростання «кишкового токсикозу з ексикозом» із збільшенням обсягів інфузійної терапії і фатальними наслідками.

Вік хворого. При появі діареї у дитини віком від 6 місяців до 5 років (особливо у віці 1-3 роки і тим більше – у тих, хто раніше не хворів) лікар повинний завжди враховувати можливість розвитку ГУС.

Зміни в загальному аналізі сечі (протеїнурія, гематурія, ніктурія). Це рання ознака! Звичайно вона з'являється ще до помітного зниження добового діурезу навіть при ретельному контролі за останнім (відділення інтенсивної терапії). Проте слід зазначити, що якщо дитина з діарейним продромом ГУС надходить у стаціонар у перші дні продрому, то його аналіз сечі в день надходження може бути ще цілком нормальним. На нашу думку, усім дітям із групи ризику (1-3 роки), що лікуються з приводу діареї в стаціонарі, доцільно повторювати загальний аналіз сечі на 3-4-у добу.

Також необхідно звернути увагу, що помірна протеїнурія (до 0,2 г/л), лейкоцитурія (1-3 у поле зору) і еритроцитурія (1-3 у поле зору) нерідко реєструються і при «звичайних» інфекційних діареях у дітей. При розвитку ГУС рівень білка в сечі збільшується до 0,5-2 г/л і вище, число лейкоцитів і, особливо, еритроцитів у сечі так само різко зростає.

Зміни в загальному аналізі крові (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, поява токсичної зернистості нейтрофілів, збільшення ШОЕ). Вже в перші години гострої фази ГУС виразність цих змін значно перевищує таку в дітей з ГЛІ.

Судомні напади, особливо судоми, що виникають при нормальній або субфебрильній температурі. У 10 % дітей судорожні напади реєструються ще до розвитку гострої фази ГУС і появи олігурії.

Блідість шкірних покривів. Ключовий симптом у діагностиці ГУС, особливо при лікуванні вдома! Вона наростає стрімко, нерідко відзначається помірна іктеричність шкіри і склер.

Пастозність шкіри і підшкірної клітковини. На початку гострої фази ГУС вона пов'язана не стільки зі зниженням діурезу, скільки з бурхливо прогресуючою гіпопротеїнемією через утрату білка з сечею.

Блювота, особливо, якщо вона знову відновилася в дитини з діареєю через декілька днів лікування і не пов'язана з порушеннями дієти.

Олігурія. При належній увазі медпрацівників і настороженості матері дитини чітке зниження діурезу може бути виявлене вже в першу добу гострої фази ГУС. Нерідко відзначається зміна кольору сечі на більш темний (не завжди!) або наявність видимої домішки крові в ній.

Тромбоцитопенія. Симптом, безсумнівно, ранній (з'являється в перші години гострої фази), але в клініці реєструється звичайно пізніше вказаних вище. Слід зазначити, що на відміну, наприклад, від блискавичної форми менінгококцемії, тромбоцитопенія при ГУС значно рідше на ранніх етапах супроводжується шкірними проявами у вигляді петехій або екхімозів (синців).

Артеріальна гіпертензія. Частий компонент ГУС, виявлення і корекція якого важливі для профілактики ускладнень і наслідків хвороби.

Результати ультразвукового дослідження нирок. УЗД-ознаки токсичного нефриту нерідко виявляються в дітей із середньотяжким і тяжким перебігом ГЛІ. Проте під час гострої фази ГУС реєструється і свій, характерний для цього захворювання, ультразвуковий симптомокомплекс. Він включає збільшення об'єму нирок, зміну співвідношення між паренхімою і центральним комплексом нирки у бік переважання паренхіми, появу характерної ехогенності паренхіми нирок (так звана гіперехогенна «біла» нирка) у поєднанні з деформацією ниркових мисок і їх візуалізації у вигляді тонких смужок неправильної форми. Нерідко відзначається помірна пієлоектазія.

При своєчасній діагностиці ГУС (у 1-2-у добу гострої фази) рівень сечовини крові звичайно ще невисокий (10-15 ммоль/л). У зв'язку з діареєю рівень калію в сироватці крові також наростає повільніше, ніж при інших різновидах ГНН у дітей. Тому зазначені показники, хоча і повинні вивчатися при підозрі на ГУС, але не завжди інформативні в першу добу його гострої фази.

VI. Лікування

Організаційні моменти. Відразу після постановки діагнозу ГУС (або при підозрі на нього) дитину

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

необхідно госпіталізувати у відділення (палату) інтенсивної терапії. При цьому профіль стаціонару (інфекційний, соматичний, відділення анестезіології та інтенсивної терапії багатoproфільної лікарні і т.д.) великого значення не має, важливі тільки його можливості і кваліфікація персоналу. При дотриманні звичайних режимних правил відділення інтенсивної терапії дитина для оточуючих не є небезпечною.

Проводиться моніторинг вітальних показників (вимірювання артеріального тиску обов'язково) і забезпечується належний контроль за діурезом (застосування сечових катетерів протипоказано, варто використовувати дитячі сечоприймачі). Катетеризація центральної вени може бути відстрочена через небезпеку геморагічних ускладнень на тлі тромбоцитопенії і гіпокоагуляції. Забезпечується ретельний контроль над оральним прийомом рідини хворою дитиною і проводиться перерахунок загального добового обсягу одержуваної їм рідини (усередину і внутрішньовенно) відповідно до правил, прийнятих при ГНН.

При підтвердженні діагнозу ГУС лікуючому лікарю необхідно негайно зв'язатися з відділенням гемодіалізу і узгодити подальшу тактику ведення хворого.

Трансфузійна і медикаментозна терапія ГУС. Свіжозаморожена плазма (разова доза 20 мл/кг) усе ще традиційно використовується в гострій фазі ГУС для корекції гемостазіологічних порушень, хоча в останні роки доцільність і ефективність її застосування піддається сумніву. Це ж стосується і використання тромбоцитної маси, підставою до переливання якої служило зниження рівня тромбоцитів до $20 \times 10^9/\text{л}$.

Біля 70 % хворих ГУС потребує переливання відмитих однокрупних еритроцитів для корекції тяжкої анемії (гемоглобін менше за 50 г/л) і забезпечення можливості проведення гемодіалізу.

При розвитку ГУС антибіотики, якщо вони були призначені раніше, варто відмінити. Необхідно відзначити, що діарея, яка спровокувала розвиток ГУС, може продовжуватися декілька днів або навіть тижнів і після його появи. Це ж стосується і так званих «запальних» змін у загальному аналізі крові (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, збільшення ШОЕ). Але застосування антибактерійних засобів не впливає на зворотний розвиток цих процесів, а надмірне захоплення антибіотиками (особливо з групи резерву) при порушеній функції нирок небезпечно.

Призначення діуретиків (фуросемід), антикоагулянтів (гепарин), фібринолітиків (стрептокіна-

за), антиагрегантів (ксантини, курантил) і кортикостероїдів у гострій фазі ГУС також не показане.

Отже, гостра фаза ГУС починається і закінчується самостійно, медикаменти не впливають на її перебіг. Єдиною групою лікарських засобів, що застосовуються в сучасних клініках у цей період захворювання, є гіпотензивні препарати. Підставою до їх призначення служить артеріальна гіпертензія, що нерідко реєструється при ГУС (часом у вигляді гіпертонічного кризу, коли діастолічний тиск у дітей молодшого віку перевищує 95 мм рт.ст.). Тактика застосування цих препаратів і їх дози є в посібниках з інтенсивної терапії і добре відомі реаніматологам.

Діаліз. У даний час методом вибору («золотим стандартом») при штучному заміщенні функції нирок у дітей із ГУС є перитонеальний діаліз. Його застосування набагато більш безпечно, ніж проведення гемодіалізу, особливо в дітей із вираженою анемією, тромбоцитопенією і гіпокоагуляцією. У ряді випадків використовується поєднання різних методів очищення крові (перитонеальний діаліз, гемодіаліз, пламаферез).

Слід зазначити, що при легких формах ГУС (без анурії або при її тривалості менше доби) дитина може успішно продовжувати лікуватися у відділенні інтенсивної терапії (а потім – у дитячому нефрологічному відділенні) і не підлягає переводу у відділення гемодіалізу. Але в кожному конкретному випадку ця тактика повинна одержати схвалення спеціалістів діалізного центру.

VII. Формулювання діагнозу

ГУС не є ускладненням гострої кишкової інфекції і, тим більше, наслідком її неадекватного лікування. Це самостійна нозологічна форма, яка належить за МКХ-10 до класу III «Хвороби крові, кровотворних органів і окремі порушення, що утягують імунний механізм» (код ГУС у МКХ – D59.3).

Природно, що під час продрому ГУС (діарея, лихоманка, блювота) робочим діагнозом при лікуванні дитини в стаціонарі або вдома служить діагноз «гостра кишкова інфекція», «інфекційний гастроентерит», «дизентерія клінічна» і т.ін. Проте за появи симптомокомплексу ГУС (анемія, тромбоцитопенія, ГНН) діагноз повинний бути змінений на «гемолітико-уремічний синдром». При цьому перерахування всіх зазначених компонентів ГУС (анемія й ін.) у діагнозі не обов'язково, вони присутні завжди. Водночас, для забезпечення спадкоємності при переводі дитини на подальші етапи надання медичної допомоги (відділення діалізу, нефрологічний стаціонар) доцільно вказувати

в діагнозі стадію ГНН. Наприклад – «Гемолітико-уремічний синдром (ГНН у стадії анурії)».

При летальному завершенні захворювання основним заключним клінічним діагнозом (а при його посмертному підтвердженні – і основним захворюванням, що обумовило причину смерті) також повинний формулюватися ГУС і його ускладнення (набряк мозку, набряк легень, геморагічні прояви і т.ін.)

VIII. Деонтологічні аспекти

Психологічний стан батьків дитини, у якої розвився ГУС, можна охарактеризувати як шоковий. Нерідко близьким до такого виявляється і стан лікаря-педіатра, що лікував (часто – удома) цю дитину як хворого на ГКІ (далеко не завжди тяжку, яка не викликала ніяких побоювань за її наслідки).

У зв'язку з цим надзвичайно важливим є дотримання етичних і деонтологічних норм поведінки лікарями тих стаціонарів, де буде надалі знаходи-

тися ця дитина. Відразу після постановки діагнозу ГУС необхідно провести бесіду з батьками і родичами дитини (краще – зібравши їх разом), у якій варто роз'яснити природу захворювання, пояснити назву хвороби, розповісти про етапи її розвитку, уселити впевненість у високій можливості благополучного завершення. Доцільно доручити проведення цієї бесіди найбільше досвідченому лікарю (завідувачу відділенням, районному педіатру, заступнику головного лікаря з лікувальної роботи).

За нашим досвідом, дуже сприятливий вплив на батьків дитини в цей важкий для них час робить їх зустріч із батьками дітей, що раніше перенесли ГУС. Батьки, що самі пережили іспит подібного роду, дуже охоче допомагають «товаришам по нещастю», діляться досвідом і порадами. У перспективі дуже бажаним є створення громадської організації (за участю педіатрів-нефрологів), що об'єднує цих людей і бере участь, у тому числі, і в санітарно-просвітній роботі серед населення з проблем ГУС.

© Ребенок Ж.О., 2004
УДК 613.2-099

Ж.О. Ребенок

ХАРЧОВА ТОКСИКОІНФЕКЦІЯ: ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ

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

Патогенез харчової токсикоінфекції (ХТІ) настільки своєрідний, що універсальний метод лікування всіх інфекційних захворювань – етіотропна терапія – не знаходить застосування саме при ХТІ.

Збудник/збудники ХТІ надходять в організм захворілого (постраждалого) у хвороботворній біомасі, тому викликають не зараження, а захворювання. Приживлення збудника в організмі захворілого не відбувається, тому що інкубаційний період при ХТІ минає в харчовому продукті, але не в організмі захворілого. Особлива гострота і чітка циклічність інфекційного процесу, властивого для ХТІ, відображає одномоментний характер патологічного впливу проковтнутих збудників. Інфекційне вогнище до моменту захворювання в організмі захворілого не встигає сформуватися, тому антибіотики як засоби етіотропного лікування не знаходять при ХТІ терапевтичного застосування [1-4].

Спеціальним дослідженням на 1139 хворих на ХТІ різної і нез'ясованої етіології перевірена дія антибактерійних середників на основні прояви хвороби – тривалість гарячки, діареї та болів у животі.

Встановлено, що тривалість гарячки залежно від виду застосовуваних антибактерійних засобів ніяк не змінювалася. До кінця 4-ї доби вона звичайно закінчувалася. Таким чином, застосування антибактерійних середників на гарячкову реакцію хворих на ХТІ не впливало.

Диспепсичний синдром, тобто болі в животі і пронос, чітко залежали від антибактерійних засобів. У хворих, які їх не одержували, болі в животі та діарея закінчувалися значно швидше. Примітно, що сульфаніламід, фуразолідон та ентеро-септол зайняли проміжне положення. Виявлені розбіжності виявилися статистично достовірними між тими, хто отримував і не отримував антибіотики та сульфаніламід ($P < 0,01$). Усі зазначені особ-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ливості спостерігалися незалежно від ступеня тяжкості та етіології хвороби. Таким чином, при ХТІ замість терапевтичної дії спостерігаються тільки побічні ефекти застосування антибактерійних середників [4]. Це цілком відповідає одному з основних правил антибіотикотерапії – правилу стриманості: «Якщо антибіотик не показаний, він протипоказаний» (В.Г. Бочоришвілі, 1988) [5].

ХТІ за своєю природою – стереотипна і дуже ефективна реакція відторгнення людським організмом масованої харчової бактерійної агресії. Тому лікування таких осіб повинно сприяти:

- 1) виведенню проковтнутої біомаси збудників;
- 2) полегшенню перебігу властивих для ХТІ процесів інтоксикації, зневоднення і циркуляторних порушень.

Таким чином, основу лікування ХТІ становить синдромальна патогенетична терапія, першим (початковим) і найефективнішим етапом якої є промивання шлунка, тому що причина хвороби знаходиться в шлунку. Видалення навіть частини високо інфікованого шлункового вмісту значно полегшує стан хворих.

Протипоказання для промивання шлунка не пов'язані з ХТІ, передусім це ІХС з неповною компенсацією, виражена серцева і серцево-легенева недостатність, варикоз вен стравоходу та деякі інші.

Показаннями для промивання шлунка при ХТІ є нудота і блювання. Хворі на ХТІ, які були госпіталізовані, практично завжди потребували термінового промивання шлунка за допомогою «товстого» зонда (який хворі називають «шлангом»). Зручніше та ефективніше використовувати спеціальний двоканальний зонд для промивання шлунка. Чим тяжчий стан хворого на ХТІ, тим швидше й активніше варто проводити промивання шлунка.

Для повного промивання шлунка використовується від 5 до 10 л води. Промивання здійснюється сифонним методом. Якщо харчова маса застряє в просвіті зонда, його продувають за допомогою гумової груші. Для промивання оптимальна вода, підігріта до температури тіла. Холодна вода посилює або викликає озноб. До промивної води може бути додана питна сода (чайна ложка на 1 л води), але тільки після того, як узятий матеріал для посіву (наявність соди пригнічує ріст бактерій). Додавання до промивної води перманганату калію («марганцівки») не має ніяких переваг, якщо не враховувати «металічного» присмаку в роті. Промивання варто вважати закінченим, якщо промивна вода залишається такою ж прозорою, як і та, яку вводили в шлунок. Домішки

каламутності в промивній воді, яка виливається назад, – показник того, що промивання необхідно продовжувати [6].

Після адекватного промивання шлунка хворий на ХТІ відчуває суттєве поліпшення самопочуття з повним припиненням нудоти і блювоти.

Якщо через декілька годин після промивання шлунка зберігається нудота, а тим більше блювота, необхідно ще раз переконатися в достовірності діагнозу «харчова токсикоінфекція», і коли останній сумнівів не викликає – повторно промити шлунок.

Якщо хворий на ХТІ залишається вдома, а за хворювання перебігає не тяжко, промивання шлунка може бути проведене шляхом викликання штучного блювання. Для цього хворий випиває біля 1 л води, після чого викликає блювоту, торкаючись пальцями м'якого піднебіння. Процедура повторюється декілька разів до відходження прозорої води і припинення нудоти при явному поліпшенні самопочуття. Штучне блювання може цілком не звільнити шлунок (якби блювота могла цілком звільнити шлунок, ХТІ щораз закінчувалася б абортивно на рівні гострого гастриту). Тоді поліпшення не настає, блювота повторюється і хворого доводиться госпіталізувати, промивати шлунок за допомогою «товстого» зонду.

Другим за значенням лікувальним впливом при ХТІ є компенсація зневоднення, яке розвивається внаслідок водно-електролітних втрат через блювоту, діарею і почасти гарячку (посилення перспірації).

При наявності ознак зневоднення I і II ступеня цілком адекватна пероральна регідрація за допомогою стандартизованих сольових розчинів – ораліту (синоніми: орасоль, глюкосолан, перораль) і регідрону [7, 8]. Загальний обсяг «випоювання» – біля 30 мл/кг при зневодненні I ступеня і біля 60-70 мл/кг – при зневодненні II ступеня.

Пероральна регідрація починається відразу ж після промивання шлунка і припинення блювоти. Регідраційний розчин випивається по половині або четвертій частині склянки кожні 2 хв під самоконтролем. Тільки з'явиться відчуття важкості в епігастрії та нудота, інтервал між вживанням розчину збільшується вдвічі або втричі, а потім, у міру адаптації до розчину, знову скорочується до 2 хв. Регідрація повинна бути закінчена приблизно за 2 год при I ступені зневоднення і за 4 год або трохи довше – при II ступені. Показником достатності регідрації є припинення спраги і задовільне самопочуття, незважаючи на пронос, який триває. Після компенсації зневоднення наступне спожи-

вання води і кристалоїдних розчинів визначається об'ємом втрат, які тривають: з рідкими випорожненнями (помірний пронос – 20 мл/кг/добу, сильний – 30 мл/кг/добу) і перспірацією (700-1200 мл/добу – загальна перспірація і 10 мл/кг/добу на кожен градус підвищення температури тіла вище 37,0 °C протягом не менше 6 год). При наявності зневоднення хворі охоче вживають сольові розчини, незважаючи на їх гіркий присмак. Проте після компенсації зневоднення ті ж хворі «несподівано» виявляють сумнівний смак прийнятого розчину, що може бути додатковим показником надолуження втраченої рідини (зневодненні тварини у спеціальних дослідах віддають перевагу сольовим розчинам, а не чистій воді).

Хворі зі зневодненням I ступеня не потребують госпіталізації. Промивання шлунка і пероральна регідратація з успіхом можуть бути здійснені в домашніх умовах. У подібних випадках в якості регідратаційної рідини можуть бути використані мінеральна вода і фруктові соки.

Хворим старечого віку, особливо при зниженому діурезі (у межах 0,5 л/добу) при зневодненні II ступеня регідратацію доцільно здійснювати внутрішньовенним і пероральним методом одночасно.

При зневодненні III ступеня, яке при ХТІ спостерігається вкрай рідко (скоріше як виняток), регідратація здійснюється в стаціонарі шляхом термінового внутрішньовенного введення спеціальних кристалоїдних розчинів: трисіль, квартасіль, ацесіль, хлосіль, лактасіль та ін.

Кращою за терапевтичними якостями є квартасіль [7, 9].

Внутрішньовенна регідратація здійснюється в межах 60-80 мл/кг при II ступені і 90-100 мл/кг – III ступені зневоднення протягом 2 год під суворим лабораторним контролем вмісту калію, натрію і кислотно-лужного стану крові [7, 10, 11].

Регідратаційна терапія при зневодненні II і III ступеня повинна бути невідкладною і виконуватися в повному обсязі. Затримка з виведенням зі зневоднення різко підвищує небезпеку найнебезпечніших ускладнень ХТІ, пов'язаних саме зі зневодненням, згущенням крові і підвищенням потенціалу її коагуляції: тромбоз коронарних, церебральних і брижових судин – інфаркти міокарда, мозку, кишечника, гостра ниркова недостатність унаслідок підвищення зсідання крові в судинах клубочків і гормонального пресингу на епітеліальні клітини каналців (альдостерон, антидіуретичний гормон) через необхідність заощаджувати воду внаслідок зневоднення [12-17].

ХТІ властива невисока, але стабільна летальність – біля 0,5 % [14]. Своєчасна й адекватна компенсація зневоднення наближає її до нуля.

Оскільки в процесі регідратації кристалоїдні розчини одночасно мають і дезінтоксикаційний ефект, застосування колоїдних розчинів (неогеомодез, реополіглюкін та ін.) з дезінтоксикаційною метою при ХТІ не доцільне. З усуненням зневоднення ознаки інтоксикації зникають [1, 18].

Колоїдні розчини, викликаючи підвищення осмотичного тиску плазми, утримують воду в судинах, тим самим перешкоджаючи її надходженню в міжклітинний простір, де створюється основний дефіцит рідини при зневодненні. Таким чином, колоїдні розчини затримують процес регідратації і при ХТІ не послаблюють, а посилюють інтоксикацію.

Якщо ХТІ спричинена сальмонелами, шигелами, ерсиніями або іншими патогенними бактеріями, то про це стає відомо приблизно до 3-го дня хвороби, тобто до початку стадії ранньої реконвалесценції. Через декілька днів будуть узяті контрольні бакпосіви перед виписуванням хворого. У більшості випадків збудника не виявляють, оскільки, як уже вказувалося, патологічний процес при ХТІ відбувається без заселення кишечника збудником. Проведена синдромальна терапія виявиться адекватною, тому антибіотики не будуть потрібні.

Проте приживлення збудника може відбутися не на початку, а в процесі хвороби і тоді він виявлятиметься в контрольних посівах. У таких ситуаціях застосовується цілеспрямована антибіотикотерапія як доповнення до проведеного лікування. Якщо антибіотик застосований безпосередньо після первинного виявлення патогенного збудника, тобто не чекаючи контрольних посівів, така антибіотикотерапія виявиться перестраховочною і надлишковою. Вона супроводжуватиметься підвищеною кількістю негативних наслідків, тому що для більшості з цих хворих антибіотик виявиться непотрібним.

При ХТІ шигельозної етіології в 10-15 % випадків гострий гастроентерит переходить у дистальний коліт: водянисті, «бризкаючі» випорожнення у великій кількості замінюються мізерними, ще частішими, з великою кількістю слизу і домішками крові – ректальні «плювки». У таких випадках антибіотикотерапія застосовується *ex temporae* за клінічними показаннями з урахуванням антибіотикочутливості виявлених шигел. У 85-90 % випадків ХТІ шигельозної етіології перебігає як гострий гастроентерит і закінчується повним видужанням зі звільненням від збудника без застосування антибіотиків.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Якщо при ХТІ невстановленої етіології гострий гастроентерит замінюється дистальним колітом, такі випадки клінічно повинні розцінюватися як гостра дизентерія (шигеліоз) з призначенням антибіотикотерапії.

Протидіарейні середники: інгібітори простагландинсинтетази (індометацин, аспірин), агоністи альфа-рецепторів (клонідин, лідамідин), антихолінергічні (реасек, ізопропамід), бар'єрно-протективні (сметта, смектил), сорбенти (ентеродез, холестирамін), такі, що знижують перистальтику (дифеноксилат, лоперамід, нифеноксал) та деякі інші можуть використовуватися і продовжують використовуватися при ХТІ переважно за рахунок їх можливої психогенної дії (відомо, що плацебо має терапевтичний ефект у декількох відсотках випадків винятково психогенно). Клінічний ефект антидіарейних засобів не доведений. При спеціальних перевірках із сліпим контролем їх антидіарейний ефект або не виявляється, або є сумнівним [1].

Діарея при ХТІ розвивається внаслідок ензиматичного пошкодження ентероцитів ентеротоксинами збудників і є гіперсекреторною. Жоден з так званих «антидіарейних» середників безпосередньо на екскреторну функцію ентероцитів не впливає.

Інтенсивність болю в животі може бути зменшена за допомогою атропіну, екстракту беладонни, но-шпи. Антигістамінні препарати (фенкарол, тавегіл, супрастин) можуть зменшити біль, поліпшити самопочуття і сон.

У разі негладкого видужання, при тривалій діарейі, особливо якщо були застосовані антибіотики, доцільно використовувати біопрепарати – біфідумбактерин, лактобактерин, біфікол – під контролем бактеріологічного дослідження фекального пейзажу. Біопрепарати застосовуються не менше 2 тиж., тому що необхідно забезпечити біологічну конкуренцію з метою заселення кишечника нормальною флорою.

Гарний ефект отриманий від молочнокислого біфідумбактерину по 50-150 мл за 20 хв до їди. Препарат достатньо приймати протягом 7 діб, тому що його добова доза містить біфідумбактерій у 200-300 разів більше, ніж 10 доз сухого (ліофілізованого) біфідумбактерину, а біфідобактерії в молочнокислому препараті значно активніші від ліофілізованих [9].

Бактисубтил – ейбіотик (ліофілізована культура *B. subtilis* та її спор до 1 млрд у капсулі) – покращує ферментативні функції кишечника і сприяє вкороченню діарейі, що затяглася.

Особам старечого віку, а також тим, які перенесли ХТІ з негладкою реконвалесценцією, особливо при наявності пептичної виразки шлунка, хронічного панкреатиту, хронічного коліту чи іншої дигестивної патології в анамнезі, для успішної реабілітації доцільний «Геріавіт Фарматон» (Швейцарія) по 2 капсули на добу перед їжею протягом 2 тиж. Препарат містить стандартизовану дозу витяжки кореня женьшеню з диетиламіноетанолом – засобами, що вибірково тонізують центральну нервову систему, а також набір необхідних вітамінів і мінералів, що сприяє швидшому і повнішому процесу видужання, швидко покращує самопочуття і підвищує фізичну витривалість. Прийом «Геріавіту» можна продовжити по 1 капсулі щодня і після періоду видужання від ХТІ відповідно до інструкції, що додається до кожного флакона.

Харчування хворих на ХТІ в цілому відповідає дієті № 4. Перехід на харчування без обмежень здійснюється під самоконтролем протягом тижня після видужання.

Хоча санітарно-гігієнічна якість харчових продуктів – необхідна умова їх реалізації, навряд чи можна знайти людину, яка хоча б раз не перенесла ХТІ.

«Харчові токсикоінфекції є, на жаль, темою не тільки сьогодення, але й завтрашнього дня, оскільки їм сприяють самі умови нашого життя» (М. Fasquelle, 1962) [19].

Література

1. Бродов Л.Е., Ющук Н.Д., Малеев В.В. Диагностика и лечение острых кишечных инфекций // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 4. – С. 4-6.
2. Ребенок Ж.А. Своеобразие патогенеза пищевых токсикоинфекций // Тез. докл. 6-й Всесоюзной конф. по клин., биохим., морфол. и иммунологии инфекционных болезней. – Рига, 1983. – С. 163-164.
3. Ребенок Ж.А. Клиническая и патогенетическая характеристика пищевых токсикоинфекций: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1985. – 31 с.
4. Туманов Ф.А. Антибактериальная терапия больных дизентерией, сальмонеллезом и пищевыми токсикоинфекциями неустановленной этиологии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1985. – 26 с.
5. Ребенок Ж.А. Основные положения рациональной антибиотикотерапии: Методические рекомендации. – Минск, 1998. – 11 с.
6. Двалишвили Э.С., Тиктопуло А.М. О промывании желудка // Клин. медицина. – 1976. – № 10. – С. 127-129.

7. Малеев В.В. Нарушения водно-солевого обмена и его коррекция у больных холерой и пищевыми токсикоинфекциями: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1986. – 29 с.
8. Чекалина К.И., Малеев В.В., Бродов Л.Е. Оценка эффективности оральной регидратации при пищевой токсикоинфекции // Сов. медицина. – 1987. – № 8. – С. 88-89.
9. Покровский В.И., Ющук Н.Д., Туманов Ф.А. Тактика лечения больных с распространенными острыми кишечными инфекциями // Терапевт. архив. – 1989. – № 1. – С. 116-120.
10. Жильцов Ю.Д., Малеев В.В., Трясучев И.О. Зависимость кислотно-основного равновесия от особенностей клинического течения пищевых токсикоинфекций // Пищевые токсикоинфекции. – Саратов, 1972. – Ч. 2. – С. 61-63.
11. Рожкова М.С. Кислотно-щелочное равновесие при пищевых токсикоинфекциях и некоторых других отравлениях // Сб. тр. клинич. б-цы неотложной помощи. – Ташкент, 1951. – Вып. 11. – С. 70-74.
12. Бродов Л.Е., Малеев В.В., Ющук Н.Д. и др. О возникновении острой коронарной недостаточности (инфаркт миокарда) у больных пищевыми токсикоинфекциями // Терапевт. архив. – 1981. – № 10. – С. 46-49.
13. Бродов Л.Е., Куцемилова А.И., Кареткина Г.Н. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения при пищевых токсикоинфекциях // Клин. медицина. – 1984. – № 7. – С. 59-61.
14. Бродов Л.Е., Давыдовский В.И., Кареткина Г.Н. и др. Причина неблагоприятных исходов пищевых токсикоинфекций // Клин. медицина. – 1986. – № 3. – С. 67-72.
15. Ращинский М.И. Тромбогеморрагический синдром в клинике пищевых токсикоинфекций // Терапевт. архив. – 1984. – № 6. – С. 103-106.
16. Ребенок Ж.А. Острая почечная недостаточность при пищевых токсикоинфекциях // Здрав. Беларус. – 1973. – № 3. – С. 13-15.
17. Ребенок Ж.А., Мэйтес Л.Г., Садилова З.М. Инфаркт миокарда при пищевых токсикоинфекциях // Там же. – 1977. – № 1. – С. 65-67.
18. Голохвастова Е.Л. Дезинтоксикационный и регидратационный эффект оральной регидратационной терапии при острых кишечных инфекциях // Терапевт. архив. – 1989. – № 11. – С. 11-13.
19. Deparis M.M., Fasquelle M.R., Minor L. et al. Comment reconnaître et traiter les toxiinfections alimentaires? // Nonv. Presse Med. – 1962. – V. 70, N 23. – P. 1153-1154.

© Курганова І.І., Климчук М.Д., Зарицький А.М., 2004
УДК 616.5-002.957.5:615.285.7+477

Курганова І.І., Климчук М.Д., Зарицький А.М.

УНІФІКОВАНІ МЕТОДИ БІОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ АНТИПЕДИКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ

Львівський науково-дослідний інститут епідеміології та гігієни МОЗ України,
Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України (м. Київ)

Загальний комплекс знищувальних антипедикульозних заходів спрямовано на ліквідацію педикульозу у завошивлених осіб, а також на дезінсекційну обробку особистих речей, постелі, білизни та одягу, які можуть бути факторами передачі вошей. В означеному комплексі заходів широко використовують інсектицидні засоби, специфічна дія яких характеризується високою токсичністю для вошей на всіх стадіях їхнього розвитку: яйце, личинка, імаго, а самі інсектицидні засоби належать до помірно небезпечних (3-й клас небезпечності за ГОСТ 12.1.007) або мало небезпечних речовин (4-й клас небезпечності за названим ГОСТом). Як свідчить багаторічний досвід використання антипедикульозних засобів в Україні, у ряді випадків при лабораторному дослідженні та в прак-

тичних умовах мало місце зниження біологічної активності антипедикульозних засобів. У цих випадках спостерігалась загибель менше 100 % піддослідних тест-інсектів, після контакту із засобом залишалися життєздатні імаго та личинки, а з оброблених яєць вошей виходили живі личинки.

У зв'язку з наведеним стає очевидною необхідність біологічного контролю якості антипедикульозних засобів, які використовують у практичних умовах в санітарно-епідеміологічних і лікувально-профілактичних закладах і реалізують населенню через аптечну мережу, а також уніфікації методів, якими проводять вказані дослідження.

У науковій літературі колишнього СРСР наведено опис ряду методик лабораторного контролю якості деяких препаративних форм антипеди-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

кульозних засобів і вимог до цих досліджень [1-4]. Разом з цим не було описано методики випробовувань цих засобів у практичних умовах. Досвід розробки та використання антипедикульозних засобів за кордоном свідчить про їх дослідження у двох тестах – *in vitro* та *in vivo* [5]. Автори розглядають дослідження *in vitro* як перший попередній тест і надають перевагу проведенню практичних випробовувань при наявності в інфестованих осіб високої щільності ураження.

У "Методичних вказівок з проведення біологічного контролю якості антипедикульозних засобів" [6] представлені різні методи, які складають дві основні групи тестів – випробовування в лабораторних і практичних умовах, у тому числі методи дослідження різних їх препаративних форм (лосьйони, шампуні, аерозолі, мазі, креми, пасти, мила, порошки, дуст), які застосовуються в сучасних умовах, форми обліку та критерії оцінки одержаних результатів.

Важливе значення при лабораторних дослідженнях має підбір відповідної інсектарної культури комах. Нами запропоновано в якості тест-інсектів використовувати лабораторну популяцію *Pediculus humanus corporis* (de Geer), що культивується в лабораторії рикетсійних інфекцій Львівського НДІЕГ понад 70 років, яка не мала жодного прямого контакту з будь-якими інсектицидними засобами і характеризується високою чутливістю до них. Визначення токсичної дії проводять відносно вошей на всіх стадіях їх розвитку: на яйце – овіцидна, на імаго та личинки – інсектицидна дія.

Для одержання коректних репрезентативних і достовірних даних дослідження кожного зразку засобу проводять в чотирьох повторностях. При дослідженні інсектицидної активності в кожній повторності використовують по 50 екземплярів імаго вошей, віком 14 діб, у тому числі 25 самців і 25 самиць, а також 50 екземплярів личинок віком 5-6 діб (після другої линьки). Всього на одноразове дослідження одного зразку засобу використовують 200 імаго та 200 личинок. Овіцидну дію досліджують на яйцях вошей, відкладених самицями з маточного поголов'я протягом доби на відповідний носій (шматочки ниток або вовняної тканини), дослідження проводять в чотирьох повторностях не менше, як на 50 яйцях в одній повторності. Всього на одноразове дослідження одного зразку засобу використовують не менше 200 яєць.

Об'єктом дослідження є антипедикульозні засоби, що використовують у медичній практиці, а також такі, що скеровані для експертної оцінки в

Раду РЗВД МОЗ України, та нові середники на стадії розробки та апробації. Для біологічного контролю якості надсилають поштою або нарочним зразки антипедикульозних засобів по три упаковки (флакон, банка, балончик, тубик тощо) з кожної партії (серії). Кількість досліджуваних партій (серій) становить не менше 3. При цьому додають повні паспортні дані щодо досліджуваного засобу, а саме: назва, склад (рецептура), спосіб застосування (інструкція), місце, дата виготовлення і термін придатності. При необхідності перед дослідженням відповідно до інструкції із застосування готують робочий розчин з окремих препаративних форм антипедикульозних засобів (шампуні, концентрати лосьйонів, мийні засоби).

Метод лабораторного дослідження обирають відповідно до інструкції із застосування для кожного засобу окремо залежно від його препаративної форми та способу застосування.

Інсектицидну активність досліджують шляхом примусового контакту тест-інсектів з досліджуваним засобом при безпосередньому зануренні тестів у розчин, крем, мазь, пасту, шляхом обприскування аерозолем досліджуваного засобу – попереднє дослідження, а також при підсадці імаго та личинок на поверхню, оброблену шляхом зволоження розчином, обприскування аерозолем, обпилення порошком, намазування кремом (мазю, пастою) – остаточне дослідження. Час експозиції для кожного засобу відповідає терміну, зазначеному в інструкції із застосування. Дослідження здійснюють при кімнатній температурі. Загальним для дослідження різноманітних препаративних форм антипедикульозних засобів є подальше звільнення тест-інсектів від залишків антипедикульозних засобів. Після закінчення відповідного часу експозиції тести виймають із досліджуваного засобу, двічі промивають дистильованою водою протягом 10 хв, висушують фільтрувальним папером і переносять в чисті чашки Петрі або пробірки, де за ними спостерігають протягом наступних 48 год з попереднім обліком результатів через 1 та 24 год та остаточним обліком через 48 год. Протягом 48 год спостереження тест-інсекти зберігають в термостаті при +30 °C і відносній вологості повітря 70-80 %. Стан комах оцінюють за такими критеріями: живі, паралізовані, мертві. Як критерій життєздатності самиць, що вижили під час дослідів, оцінюють їх здатність відкладати яйця з подальшою оцінкою життєздатності цих яєць.

У випадку випробовування біологічної активності твердих (мило), сипучих (пральний порошок),

паст та інших форм мийних засобів дослідження проводять в умовах прання та за залишковою дією. З мийного засобу готують робочий розчин згідно з інструкцією із застосування. Інсектицидну активність визначають в умовах прання вовняної тканини при відповідному модулі ванни (1 г тканини на 100 г робочого розчину) протягом відповідного часу при заданій температурі, а також при вище вказаних умовах при кімнатній температурі при зануренні в досліджуваній розчин тест-інсектів, загорнутими в тканину. Залишкову інсектицидну активність визначають шляхом підсадки піддослідних тест-інсектів на 30-60 хв та 24 год на суху вовняну тканину, попередньо випрану в досліджуваному розчині та двічі виполоскану у дистильованій воді протягом 10 хв.

Антипедикульозні властивості сипучих форм (порошків і дустів) досліджують на декількох видах поверхонь, які мають різні властивості (дерево, скло, бавовняна тканина, папір тощо). Види поверхонь підбирають залежно від мети та способу застосування сипучих форм.

Овіцидну дію встановлюють шляхом занурення, зволоження, запилення яєць вошей, які відкладені самицями з маточного поголів'я і знаходяться на відповідному носії (шматочки ниток або вовняної тканини). Оброблених у такий спосіб тест-інсектів витримують протягом відповідного часу експозиції при кімнатній температурі. Після контакту із засобом носії з яйцями виймають з досліджуваного розчину, двічі промивають дистильованою водою протягом 10 хв, висушують фільтрувальним папером і розміщують на спеціальних гачках у пробірках, які зберігають протягом 10 діб в термостаті при +30 °C та відносній вологості повітря 70-80 %, де за ними щоденно спостерігають з оцінкою виходу личинок. Овіцидну активність робочих розчинів мийних засобів досліджують шляхом занурення піддослідних яєць вошей, загорнутих у бавовняну тканину, в досліджуваній розчин мийного засобу при відповідній температурі та в той же розчин при кімнатній температурі.

Модельні рецептури антипедикульозних засобів на стадії розробки включають різні АДВ та інші інгредієнти, інсектицидні та овіцидні властивості яких можуть бути досліджені вперше і попередньо невідомі. У зв'язку з цим при дослідженні цих рецептур додатково вводять контролю всіх інгредієнтів, що входять до їх складу. У процесі дослідження модельних рецептур нових антипедикульозних засобів титрують їх з метою визначення мінімально діючої концентрації та часу експозиції,

а також вибору оптимальної концентрації та часу, які будуть рекомендовані для практичного застосування.

Всі дослідження біологічної активності антипедикульозних засобів обов'язково супроводжують контролями, які проводять при таких же умовах, як і дослід, у 4 повторностях з використанням 200 тест-інсектів. Контролями досліджень завжди слугують необроблені ("чисті") тест-інсекти (личинки, імаго, яйця). Залежно від способу застосування антипедикульозного засобу контролями виступають тест-інсекти, які перебували протягом відповідної експозиції у дистильованій воді, на поверхні тканини (сухій або зволоженої дистильованою водою, при різних температурах (прання чи кімнатній) тощо.

Біологічну активність засобу оцінюють за наявністю інсектицидної дії (за кількістю комах в %, що загинули після контакту з досліджуваним засобом протягом 24-48 год спостереження) та овіцидної дії (за відсутністю виходу личинок з яєць, оброблених досліджуваним засобом протягом 10 діб спостереження). Додатково спостерігають, коли у личинок та імаго розвинувся параліч (нокдаун) і встановлюють його тривалість.

Інсектицидну активність на біологічній моделі досліджують в 4 повторностях, на підставі результатів, одержаних у кожній повторності, розраховують середню арифметичну, яка і підлягає подальшому аналізу.

При аналізі результатів дослідження антипедикульозних засобів за інсектицидною дією безпосередньо враховують результати тільки тих дослідів, у контролях яких (крім контролю специфічної дії АДР та тих речовин, що мають відомі інсектицидні властивості) загибель вошей не перевищує 10 %.

Якщо середнє значення загибелі тест-інсектів у контролях не перевищує 10 % (крім контролю специфічної дії АДР), а показник середнього значення загибелі їх в досліді становить 100 % – засіб оцінюють як такий, що має високу інсектицидну активність.

Показник середнього значення загибелі їх в досліді в середньому становить менше 100 % – середник оцінюють як такий, що має знижену інсектицидну активність.

При аналізі результатів вивчення овіцидної дії антипедикульозних засобів враховують результати тільки тих дослідів, у контролях яких (крім контролю специфічної дії АДР) спостерігається масовий вихід личинок (можлива відсутність виходу личинок з поодиноких незапліднених яєць).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Якщо в контролях (крім контролю специфічної дії АДР) спостерігають масовий вихід личинок, а в досліді вихід личинок з оброблених засобом яєць відсутній, засіб оцінюють як такий, що має добрі овіцидні властивості.

Якщо в контролях і досліді спостерігають масовий вихід личинок, засіб оцінюють як такий, овіцидні властивості якого відсутні.

Якщо в контролях спостерігають масовий вихід личинок, а в досліді – помірний вихід личинок з оброблених яєць, засіб оцінюють як такий, що має знижені овіцидні властивості.

На підставі одержаних результатів біологічного контролю якості антипедикульозних засобів їх оцінюють як високоефективні, ефективні, помірно ефективні, мало ефективні та неефективні.

Для практичного застосування рекомендують тільки високоефективні антипедикульозні середники, які викликають загибель 100 % тест-інсектів.

За результатами проведених досліджень складають науковий звіт та акт результатів випробовувань антипедикульозного засобу в лабораторних умовах на вошах лабораторної популяції *Pediculus humanus corporis*. Результати дослідження антипедикульозних засобів скеровують у заклади, які були замовниками досліджень (місцеві органи охорони здоров'я, Рада з регламентації застосування та впровадження дезінфекційних засобів МОЗ України або установа-розробник).

Ефективність антипедикульозного засобу в практичних умовах випробовують на базі декількох дезінфекційних станцій України, визначених рішенням Ради з регламентації застосування та впровадження дезінфекційних засобів МОЗ як бази практичних випробовувань.

Для випробовування антипедикульозного засобу в практичних умовах підбирають групу чисельністю не менше 50 осіб з приблизно однаковими характеристиками (соціальний статус, вік, місце проживання тощо). Випробовування проводять протягом 1-2 міс.

Обробку завошивлених осіб виконують, суворо дотримуючись відповідних методичних вказівок із застосування антипедикульозного засобу (форма, концентрація, час експозиції, кількість засобу на одну обробку, тривалість промивання водою та ін.), з виконанням правил безпеки роботи та застосуванням засобів індивідуального захисту. Відзначають особливості індивідуального відчуття при застосуванні засобу в особи, яка підлягала обробці, та особи, що її проводить (почервоніння шкіри, свербіж, закладання носа,

сльозотеча, кашель тощо). Стежать за повним видаленням яєць вошей («гнид») на волосистих частинах голови при головному педикульозі.

За місцем проживання проводять дезінсекцію постільної та натільної білизни, одягу, предметів індивідуального користування, огляд на педикульоз контактних осіб. У випадку виявлення серед контактних завошивлених людей, вони також підлягають дезобробці із застосуванням антипедикульозних засобів. Перший контрольний огляд здійснюють через 7-10 діб, повторний – через 14-20. Результати оглядів заносять у відповідний журнал.

У випадку повторного виявлення вошей на різних стадіях розвитку (яйце, личинка, імаго) проводять розслідування з метою визначення причини реінфектації (недоліки в проведенні дезобробки ураженого, його речей, одягу, білизни, контакт із завошивленими особами протягом періоду спостереження або вказують, що причини не виявлені).

За результатами практичного випробовування складають повний список осіб, які пройшли дезобробку за допомогою досліджуваного засобу, а також акт з результатів випробовувань антипедикульозного засобу в практичних умовах.

Акт випробовувань у практичних умовах і список осіб, які пройшли дезобробку за допомогою антипедикульозного засобу, направляють в Раду з регламентації застосування та впровадження дезінфекційних засобів МОЗ.

На підставі експертної оцінки зазначених матеріалів і пакету документів, представлених згідно з наказом МОЗ № 97 від 24.04.1999 р., Рада з регламентації застосування та впровадження дезінфекційних засобів приймає рішення щодо можливості включення антипедикульозного засобу в Обліковий перелік деззасобів, дозволених до застосування в Україні.

Література

1. Каменнов Н.А., Алексеев А.Н., Старков А.В. и др. Исследования в области препаратов овицидного действия // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1996. – Т. XXXV, № 5. – С. 532-537.
2. Веркалова З.С., Цветкова А.М., Петрашевская Е.В. и др. Методические подходы к комплексной гигиенической оценке педикулицидов, репеллентов и кожных антисептиков // Вопросы дезинфекции и стерилизации: Сб. научн. тр. – М., 1986. – С. 144-147.
3. Осипова В.Н. Показатели и критерии токсиколого-гигиенической оценки педикулицидов // Там же. – М., 1986. – С. 114-118.

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

4. Папоян А.М. Определение чувствительности головных вшей к инсектицидам // Журн. микробиол. – 1976. – № 2. – С. 105-108.

5. Стецуренко Н.Н., Ларионова В.Д. Методика определения педикулицидной активности инсектицидов в лабора-

торных условиях // Вопросы дезинфекции и стерилизации: Сб. научн. тр. – М., 1986. – С. 97-100.

6. Курганова І.І., Климчук М.Д., Зарицький А.М. Методичні вказівки з уніфікованих методів проведення біологічного контролю якості антипедикульозних засобів № 5.09.19-604 від 09.08.2000 р.

© Мощич О.П., Крамарев С.О., Корбут О.В., Шпак І.В., 2004
УДК 616.34-022-085.373.3

О.П. Мощич, С.О. Крамарев, О.В. Корбут, І.В. Шпак

ІНТЕРЛЕЙКІН-1 ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ ДІТЕЙ

Київський медичний інститут УАНМ,
Національний медичний університет ім. акад. О.О. Богомольця

Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) є головним медіатором розвитку запалення й гострофазової відповіді на рівні організму. ІЛ-1 координує запалення і таким чином підвищує захисні сили організму, спрямовані на обмеження поширення інфекції, елімінацію збудників, відновлення цілісності ушкоджених тканин [1]. ІЛ-1 стимулює міграцію нейтрофілів у вогнище запалення, активуючи їх, посилює адгезію, хемотаксис, фагоцитоз [2], стимулює специфічну ланку імунітету, впливає на функціональну активність Т- і В-лімфоцитів [1]. ІЛ-1 опосередковує багато загальних гематологічних і метаболічних зсувів, характерних для відповіді організму на інфекцію: гарячку, нейтрофіліоз, синтез гострофазових білків, гіперферментемію, посилення процесів коагуляції, підвищення проникності судин [3].

Проте, сприятливий вплив ІЛ-1 при інфекції спостерігається тільки при незначному, короточасному збільшенні його вмісту в організмі. При тривалому і надмірному його продукуванні відзначається його негативний вплив аж до органних ушкоджень [4]. Вважають, що ІЛ-1 може брати участь у патогенезі ряду захворювань [3-5]. Все це свідчить про велике значення цього медіатора при різноманітних інфекціях і запальних реакціях. Проте є лише поодинокі роботи в літературі, присвячені вивченню даного цитокіну при гострих кишкових інфекціях (ГКІ) [6, 7].

Метою роботи було вивчення рівня і динаміки ІЛ-1 у крові дітей з бактерійними кишковими інфекціями.

Під спостереженням перебувало 32 дитини віком від 1 до 12 років, хворих на ГКІ бактерійної етіології. Серед них було 18 хворих на шигельоз (Зонне і Флекснера), 9 – на сальмонельоз; у 5 дітей етіологію захворювання встановити не вдалося. У всіх пацієнтів діагностовано середньотяжкий ступінь недуги. Контрольну групу склали 13 практично здорових дітей. Рівень ІЛ-1 визначали методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем (Протейновий контур, Росія) та ELISA-процесора (Behringwerke, Німеччина).

Дослідження проводили двічі: у гострий період хвороби й у ранній реконвалесценції.

Результати дослідження показали, що в гострому періоді захворювань зростає рівень ІЛ-1 у крові – $(130,0 \pm 10,2)$ pg/ml, який нормалізується тільки після проведеного лікування – $(39,8 \pm 5,4)$, у контролі $(40,0 \pm 2,8)$ pg/ml.

Було встановлено, що вміст ІЛ-1 у крові хворих на ГКІ не залежить від етіології недуги. Так, при шигельозі рівень цього медіатора досягав $(135,1 \pm 15,2)$, при сальмонельозі – $(125,2 \pm 14,4)$, при ГКІ невстановленої етіології – $(128,1 \pm 9,3)$ pg/ml ($P > 0,05$).

Детальний аналіз динаміки ІЛ-1 у гострий період ГКІ дозволив розділити дітей на 3 групи (табл. 1): 1-а – хворі з нормальним рівнем ІЛ-1; 2-а – з помірно підвищеним; 3-я – з високим рівнем ІЛ-1.

Таблиця 1

Вміст ІЛ-1 при ГКІ у дітей

Контрольна група	Вміст ІЛ-1, pg/ml					
	<50 (n=19)		50-100 (n=5)		>100 (n=8)	
	гострий період	рання реконвалесценція	гострий період	рання реконвалесценція	гострий період	рання реконвалесценція
40,0 $\pm$ 2,8	35,4 $\pm$ 4,7	36,4 $\pm$ 5,7	65,3 $\pm$ 10,1*	40,5 $\pm$ 5,8	379,0 $\pm$ 21,6*	108,1 $\pm$ 15,9*

Примітка. * – достовірність різниці порівняно зі здоровими особами ($P < 0,05$).

КОРОТКИ ПОВІДОМЛЕННЯ

У динаміці захворювання вміст ІЛ-1 у крові в 1-й і 2-й групах знизився до рівня контрольної групи, а в 3-й залишався значно підвищеним, що свідчить про незавершеність запального процесу в організмі хворих.

Зважаючи на те, що усі хворі на ГКІ мали середній ступінь тяжкості недуги, була проаналізована швидкість інволюції патологічних симптомів хвороби в кожній з груп пацієнтів. Результати показали, що зникнення клінічних симптомів ГКІ корелює з рівнем ІЛ-1 у крові (табл. 2).

Таблиця 2

Залежність між клінікою ГКІ і рівнем ІЛ-1 у крові

Рівень ІЛ-1, pg/ml	Тривалість діареї, доби
<50	5,5
50-100	6,2
>100	9,7

Отримані результати можуть свідчити про те, що при ГКІ, як і при інших інфекційних захворюваннях, спонтанна продукція ІЛ-1 спрямована на захист організму від бактерій та їх токсинів [8]. Зважаючи на те, що в дітей, які перебували під спостереженням, були неускладнені форми ГКІ, цитокін діяв локально, не поширюючись за межі вогнища запалення [9]. Рівень ІЛ-1 у крові дітей із середнім ступенем тяжкості ГКІ з великою імовірністю відображає глибину місцевого запалення в кишечнику. Про це може свідчити чітка залежність між вмістом ІЛ-1 у крові і тривалістю діарейного синдрому.

Визначення рівня ІЛ-1 у крові при ГКІ в дітей може служити додатковим критерієм ступеня запального процесу в кишечнику, а також прогнозу захворювання.

Література

1. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. – 1998. – № 3. – С. 9-17.
2. Cavender D., Haskard D., Joseph B., Ziff M. Interleukin 1 increases the binding of human B and T lymphocytes to endothelial cell monolayers // J. Immunol. – 1986. – V. 136. – P. 203-207.
3. Ющук Н.Д., Валишин Д.А., Сухаутдинова Г.В., Сиби-ряк С.В. Динамика цитокинов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 4. – С. 36-37.
4. Возианов А.Ф., Зак К.П., Бубенко А.К. Цитокины. – Киев: Наукова думка, 1998. – 254 с.
5. Журкин А.С., Соловьев С.В. Продукция цитокинов и интерферонотерапия у больных хроническими вирусными гепатитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 5. – С. 27-29.
6. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. – 1998. – № 5. – С. 7-14.
7. Powrie F. T-cells in inflammatory bowel disease: an update // J. Gastroenterol. – 1995. – N 8. – P. 78-82.
8. Дранник Г.Н., Пасечников С.П., Дриянская В.Е. и др. Уровень интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-2) и ИЛ-2Р+ клеток у больных острым и хроническим пиелонефритом // Врачеб. дело. – 1998. – № 5. – С. 83-85.
9. Яруллин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.

© П'ятночка І.Т., Грищук Л.А., Корнага С.І., Зятковська Н.Є., 2004
УДК 616.24-002.5-005.1

І.Т. П'ятночка, Л.А. Грищук, С.І. Корнага, Н.Є. Зятковська

ЛЕГЕНЕВІКРОВОТЕЧІУХВОРИХНАТУБЕРКУЛЬОЗ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Одним з дуже небезпечних ускладнень, що потребує невідкладної допомоги у хворих на туберкульоз легень, є легенева кровотеча. Її виникнення, тривалість і наслідки неможливо передбачити. Лікування завжди невідкладне, відповідальне і досить складне [1-3]. У зв'язку з цим хворих з легенежими кровотечами терміново госпіталізують, обстежують і відразу ж застосовують адекватне лікування, спрямоване передусім на усунення легеневої асфіксії. Зауважимо, що при масивній кровотечі, тобто втраті крові понад 500 мл протягом доби, летальність сягає 80 % [4]. У 15 % померлих з приводу туберку-

льозу органів дихання легенева кровотеча є безпосередньою причиною смерті, що свідчить про серйозність цього ускладнення і труднощі підбору ефективної терапії [5].

Проаналізовано 87 історій хворих на туберкульоз легень, ускладнений легенежими кровотечами, що склало 1,2 % від загальної кількості пацієнтів (7312), які лікувалися в обласному протитуберкульозному диспансері у 1991-2002 рр. Вперше виявлених хворих було 23 (26,4 %; 1-а група), повторно захворіли 64 (73,6 %; 2-а група). Аналіз проводили з урахуванням віку хворих, клінічної форми туберкульозу, пошире-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ності специфічного процесу, інтенсивності кровотечі, сезонності, метеорологічних факторів, а також ефективності лікування.

Із загальної кількості хворих віком від 16 до 82 років було 66 (75,9 %) чоловіків з легеневидами кровотечами та 21 (24,1 %) жінка. Мікобактерії туберкульозу виділяли 54 (62,0 %) особи, а порожнини розпаду були у 74 (85,1 %).

Легеневі кровотечі найчастіше спостерігались у хворих віком понад 40 років (71,3 %), порівняно з молодшими пацієнтами (28,7 %, $P < 0,001$) і це, передусім, за рахунок осіб з хронічними формами туберкульозу легень. У віці до 40 років у вперше виявлених хворих (1-а група) легеневі кровотечі розвивалися значно частіше (56,5 %), ніж у 2-й групі (18,7 %) пацієнтів такого ж віку ($P < 0,05$).

Серед вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень, ускладнений легеневидами кровотечами, переважав інфільтративний туберкульоз (69,6 %; $P < 0,02$), а серед хронічних форм – фіброзно-кавернозний туберкульоз легень (57,8 %; $P < 0,05$).

Частота легеневих геморагій залежала не лише від клінічної форми туберкульозу і фази, але й від поширеності специфічного процесу. Так, при поширенішому процесі (понад одну частку) інтенсивність і тривалість кровотечі були значнішими.

В обох групах пацієнтів частіше спостерігались середні та профузні кровотечі, що відобразилось на прогнозі та високій летальності хворих. Сумарно середні та профузні кровотечі втретє (75,9 %) перевищували малі тривалі крововтрати (24,1 %; $P < 0,001$).

У вперше діагностованих хворих кровотечі частіше спостерігались узимку, в осіб з хронічними формами туберкульозу легень – весною. Загалом, більшість легеневих кровотеч констатовано в зимово-осінній період, що пояснюється частішим загостренням і прогресуванням специфічного процесу, простудними респіраторними захворюваннями, недостатністю вітамінів у харчовому раціоні тощо.

Крім цього, за останні роки судинні «катастрофи», зокрема легеневі кровотечі, все частіше пов'язують із зовнішніми впливами – сонячними, геомагнітними, погодними факторами. При вивченні цього питання з'ясувалося, що легеневі кровотечі стають частішими під час високої сонячної активності та інтенсивних геомагнітних бур. Так, з 53 випадків

легеневих кровотеч у 39 (73,6 %; $P < 0,01$) хворих вони збігалися з магнітними бурями. У день магнітних бур 11 з 12 пацієнтів померло з приводу профузної легеневої кровотечі.

Лікування хворих на туберкульоз легень, ускладнений легеневою кровотечею, здійснювали диференційовано, залежно від основного легеневого процесу. Тактика лікування зводилася до трьох основних завдань: 1) запобігти асфіксії; 2) зупинити кровотечу; 3) протидіяти легеневій недугі. Консервативна терапія, в основному медикаментозна, включала симптоматичні і, передусім, патогенетичні засоби, які були спрямовані на зниження гіпертензії у малому колі кровообігу, активізацію утворення кров'яного згортка, пригнічення фібринолізу і зменшення проникності судинної стінки. Для компенсації крововтрати переливали свіжоконсервовану донорську кров, нативну та суху плазму, протейн, альбумін тощо. В окремих випадках застосовували й фітопрепарати.

Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень, ускладнений легеневидами кровотечами, наведена в таблиці 1.

Ефективність лікування таких пацієнтів дуже низька. Особливо вражає факт летальності у 9 (39,1 %) хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, що свідчить, у першу чергу, про низьку санітарну грамотність, недбайливе ставлення населення до свого здоров'я і недостатню роботу загальної медичної мережі з профілактики та раннього виявлення туберкульозу.

Надто низька ефективність лікування та висока летальність в обох групах хворих певною мірою може бути зумовлена і супутньою патологією (хронічний бронхіт спостерігався в 11,2 % осіб, хронічні неспецифічні захворювання легень – в 10,1 %, гіпертонічна хвороба – у 5,6 %, ІХС – у 4,5 %) та ускладненнями (дихальна недостатність була у 52,8 %, хронічне легеневе серце – у 41,4 % осіб), а також медикаментозною резистентністю у 17 (26,6 %), зокрема, у 4 (4,6 %) хворих на хронічні форми туберкульозу легень до всіх протитуберкульозних препаратів.

На підставі аналізу отриманих результатів слід констатувати, що легеневі кровотечі у хворих на туберкульоз легень спостерігаються в 1,2 % випадків, переважно в осіб зрілого і похилого віку. Профузні легеневі кровотечі частіше були ускладненням поширених форм, зокрема інфільтративного та фіброзно-кавернозного туберкульозу легень. Ці надзвичайно

Таблиця 1

Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень

Результат	1-а група (n=23)		2-а група (n=64)		Разом (n=87)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Значне покращення	5	21,7	-	-	5	5,8
Покращення	5	21,7	6	9,4	11	12,6
Без змін	2	8,7	29	45,3	31	35,6
Погіршення	2	8,7	6	9,4	8	9,2
Померли	9	39,2	23	35,9	32	36,8
у т.ч. від кровотечі	7	30,4	20	31,3	27	31,0

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

небезпечні ускладнення переважно виникали в зимово-весняний період і, передусім, у дні магнітних бур. Лікування таких пацієнтів доволі складне, в 1/3 випадків закінчується летально. Вагомим профілактичним заходом легеневого геморагії є своєчасне виявлення і терапія туберкульозу, а надалі – запобігання його загостренням і рецидивам. З метою відвернення рецидивних легеневого кровохаркань і кровотеч патогенетична терапія інгібіторами фібринолізу, у т.ч. аерозольотерапія контрикалом, блокує місцевий протеоліз, сприяє зменшенню кількості хворих з геморагічними ускладненнями. Це патогенетичне лікування, як і фітотерапію, особливо доцільно проводити напередодні прогнозовано несприятливих погодних умов і магнітних бур.

© Курята І.Г., 2004
УДК 616.98:578.825.17]. 036

І.Г. Курята

КЛІНІЧНІ РІЗНОВИДИ ОПЕРІЗУВАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ

Кіровоградський педагогічний університет

Знання клінічних варіантів оперізувального герпесу (ОГ) дозволяє своєчасно запідозрити хворобу, диференціювати від інших патологічних станів, які мають подібну симптоматику.

Симптоматика ОГ залежить від локалізації патологічного процесу, віку хворого, преморбідного стану, супровідних хвороб тощо [1-4]. Різноманітність проявів ОГ спонукає до подальших спостережень, аналізу й узагальнення клінічних даних.

Спостерігали 48 хворих на ОГ віком від 18 до 75 років. Переважали особи старшого віку (42 %), що можна пояснити зниженням природної реактивності організму. Провокуючими чинниками були: охолодження (35 %), гарячкові стани (15 %), 50 % пацієнтів не змогли вказати причини недуги. У продромальному періоді впродовж 1-5 днів були: загальна слабкість, біль голови, свербіж у місцях майбутньої висипки (37 %). У 17 % хворих спостерігали температурну реакцію 37,5-39,0 °С, що супроводжувалась ознобом; нудота і блювання були у 7 пацієнтів.

Суб'єктивні відчуття в ділянці висипки в період розвинутої клінічної картини ОГ зводилися до свербіння (18 %), відчуття печії (31 %) і болів різної інтенсивності (51 %). В осіб похилого віку біль був у вигляді нападів, пекучий, колючий, ниючий, що посилювався вночі, а також при дотику до шкіри, при терті одягом, охолодженні, рухах. У разі локалізації висипки в ділянці міжреберних нервів зліва, болі симулювали серцеві напади і тільки додаткове обстеження (ЕКГ) дозволило правильно оцінити больовий синдром. В іншого пацієнта, 54 років, у період виникнення сильного болю в животі на шкірі

здухвинної ділянки вже були поодинокі елементи висипки, на що лікар-хірург не звернув уваги, а думав про напад апендициту. Додаткове обстеження дозволило уникнути операції.

Хвору 46 років за три дні до появи висипки ОГ за ходом міжреберних нервів справа турбували болі під правою лопаткою. Це дало змогу терапевту запідозрити холецистит. Тільки після появи висипки лікар дійшов висновку, що це був продромальний біль, зумовлений ОГ, що іррадіював під праву лопатку.

У хворої 65 років був паранеопластичний гангренозний ОГ у ділянці видаленої два роки тому грудної залози, ураженої раком. Невралгія розвинулась тільки через місяць після початку ОГ, коли процес на шкірі вже регресував. А через 3 міс. хвора померла від метастазів раку грудної залози. Отже, гангренозний ОГ у неї сигналізував про погіршення стану з приводу основної хвороби – раку грудної залози.

Елементи висипки у вогнищах ураження ОГ були різними. В одних осіб спостерігали поодинокі вогнища еритеми з набряком і окремими згрупованими везикулами, в інших – суцільну еритему, іноді у вигляді напівпояса, на поверхні якої густо розміщувались везикули.

Якщо ж у вогнищах переважав темно-фіолетовий колір, то надалі на цих ділянках спостерігали явища некрозу з подальшим утворенням чорних кірочок, після відпадиння яких залишались рубці. У деяких пацієнтів похилого віку везикули у вогнищах були в'ялими зі зморшкованою поверхнею і нагадували елементи висипки при імпетигі чи багатоточковій еритемі.

Література

1. Андрущенко Е.В. Легочные кровотечения и кровохарканья. – Киев: Здоров'я, 1979. – 104 с.
2. Худзик Л.Б. Легочные кровотечения и неотложная помощь // Пробл. туберкулеза. – 1997. – № 5. – С. 48-51.
3. Яблоков Д.Д. Бронхо-легочные кровотечения и кровохарканья в клинике туберкулеза и внутренних болезней. – Томск: ТГУ, 1971. – 402 с.
4. Неотложные состояния в пульмонологии: Пер. с англ. / Под. ред. С.А. Фана. – М.: Медицина, 1986. – 448 с.
5. Лечение легочных кровохаркань и кровотечений: Методические рекомендации / Филиппчук Н.С., Процюк Р.Г., Фомичева Н.И. – Киев, 1987. – 19 с.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

У всіх хворих висипка була однобічною і розміщувалась за ходом відповідних нервів. В окремих осіб поодинокі елементи висипки розміщувались також на протилежному боці поряд із середньою лінією тіла.

Бульозний варіант ОГ спостерігали у 8 % хворих, геморагічний – у 7 %, гангренозний – у 3 % і дисемінований – в 1 хворої похилого віку. Дисеміновані везикули, що нагадували елементи вітряної віспи, у неї з'явилися на 4-й день після розвитку звичайної форми ОГ. Під час дисемінації висипки погіршився загальний стан, підвищилась температура тіла до 38,0 °С, яка утримувалася 4 дні, однак зменшилась інтенсивність болю в основному вогнищі ОГ. Дисеміновані ж елементи висипки не спричиняли суб'єктивних відчуттів і регресували упродовж 2 тиж.

У випадках локалізації висипки в зоні іннервації I-II гілок трійчастого нерва спостерігали значний набряк навколо ока, гіперемію і набряк повік, звуження очної щілини, світлобоязнь, гнійні виділення. У хворого 44 років ОГ локалізувався в ділянці правого зовнішнього слухового проходу і супроводжувався запамороченням, зниженням слуху, шумом у вусі, нестійкістю в позі Ромберга.

З наведеного аналізу клінічних спостережень випливає, що, крім типових форм ОГ, нерідко трапляються й різні клінічні варіанти, що іноді може спричинити труднощі у діагностиці ОГ. Тож, щоб їх уникнути, необхідно знати усі клінічні форми цієї недуги.

Література

1. Богомолов Б.П., Бахур Е.Г. Клиническое течение опоясывающего герпеса у лиц пожилого и старческого возраста // Терапевт. архив. – 1985. – № 5. – С. 127-130.
2. Винничук М.М., Унич П.П., Иваненко З.И., Барабанчик В.Г. Особенности клиники и лечения больных опоясывающим герпесом различной локализации // Врачеб. дело. – 1991. – № 1. – С. 92-95.
3. Зайцев Р.З., Орехов Е.Г., Штабцов В.И. Особенности клиники и лечение опоясывающего лишая // Воен.-мед. журн. – 1992. – № 6. – С. 54-56.
4. Помосов Д.В., Житнюк Р.И. Опоясывающий лишай, симулирующий острый живот // Вестн. хирургии им. Грекова. – 1970. – № 2. – С. 133-134.

© Ребенок Ж.О., 2004
УДК 61(092)

ЯКИМ ЗАЛИШАЄТЬСЯ УМОЮЙ ПАМ'ЯТІ ВАХТАНГА ГАВРИЛОВИЧА БОЧОРИШВІЛІ

Я познайомився з Вахтангом Гавриловичем Бочоришвілі випадково. У 1971 р. у Москві нас поселили в одній кімнаті гуртожитку Інституту удосконалення лікарів у якості слухачів тільки що організованого циклу професійного удосконалення для викладачів кафедр інфекційних хвороб. Ми були в числі перших його слухачів. Співробітники кафедри були дещо збентежені місією, що випала їм «учити вчителів», через що завідувач кафедри академік Георгій Павлович Руднєв буквально не відходив від нас, ні на хвилину не випускаючи з поля зору, що для нього було нелегко, тому що його вік у той час рівнявся теперішньому ювілейному віку Вахтанга Гавриловича.

Враження від Вахтанга Гавриловича для мене було гіпнотичним. Я був не в силах відійти від нього і нас усюди бачили разом. На заняттях ми сиділи за одним столом. Моє професійне формування в той час тільки починалося, тоді як Вахтанг Гаврилович був універсалом в інфекційній справі. Він



бачив моє зачарування ним і бачив, що став для мене Гуру в клінічній інфектології й охоче зі мною спілкувався. Хоча наше проживання в гуртожитку тривало рівно місяць, надалі інтелектуально й душевно ми вже не розлучалися. Останній лист від Вахтанга Гавриловича я отримав за декілька місяців до його смерті.

Мені здавалося, що не захоплюватися Вахтангом Гавриловичем ніяк не можна. Він охоче ділився з нами своєю поінформованістю і плідно включався в дискусії на професійні теми. При цьому незмінно зберігав такт і коректність і ніколи не демонстрував своєї переваги. Інтелегентність у Вахтанга Гавриловича була природна, тому його коректність і такт були природними. Проте при цьому Вахтанг Гаврилович ніколи не впадав у м'якотілість. Якщо суперник наполягав на своїй думці, але не міг підкріпити її необхідними доказами, Вахтанг Гаврилович ставав суворим і безкомпромісним, тому що в суперечках його цікавила тільки істина. Але й у цих випадках Вахтанг Гаврилович прагнув діяти відповідно до латинської приказки, яку любив цитувати: «Твердіше за суттю, м'якше за формою».

Холодність, гордовитість, зарозумілість, настільки властиві людям «піднятого» положення, у тому числі й багатьом

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

з людей науки, були далекі від Вахтанга Гавриловича. Навпаки, він мав зачаровуючу щиросердечність. При його досить високому положенні в суспільстві й у науці, до оточуючих його людей він стояв «не боком, а лицем».

Але з нахабами Вахтанг Гаврилович міг бути дуже різким. Так, одне єхидне запитання: «Ви лікуєте усі хвороби?» Вахтанг Гаврилович відбив рубя: «Так, усі, крім негідництва».

Це безтактне запитання виникло тому, що Вахтанга Гавриловича постійно запрошували до найрізноманітніших тяжких хворих, у тому числі й неінфекційного профілю. Так відбувалося тому, що Вахтанг Гаврилович мав величезний клінічний досвід, і ще тому, що він уже тоді доходив висновку (що нині постійно підтверджується) про те, що більшість хвороб людини інфекційні або пов'язані з інфекцією. Я був свідком, як Вахтанг Гаврилович розпізнав у тяжкої, з високою гарячкою хворої лімфосаркоми і зробив це чисто клінічно, хоча лімфосаркома формально до інфекційних хвороб не належить. До Вахтанга Гавриловича хвору дивилося багато лікарів і професорів.

Хотів би підкреслити, що спілкування з Вахтангом Гавриловичем приносило особливе задоволення ще й тому, що він мав дуже товариський і веселий характер. Жарти й анекдоти Вахтанга Гавриловича, які завжди були дуже вдалі, доречні та приносили художнє задоволення, я й сьогодні пам'ятаю і принагідно відтворюю.

Оптимістичний гумор був складовою частиною художньої натури Вахтанга Гавриловича.

Наприклад, повернувшись зі служби, що майже завжди траплялося досить пізно, і почувши телефонний дзвінок, надто втомлений Вахтанг Гаврилович голосно оголошував Лідії Миколаївні, що поспішала до телефону: «Мене немає і не буде!»

Проте це був жарт. Телефонні дзвоник до Вахтанга Гавриловича лунали цілодобово. До тяжко хворого Вахтанг Гаврилович поспішав у будь-який час доби. І при цьому залишався бадьорим і доброзичливим, ніяк не показуючи, що це йому важко. Та йому це і не було важко.

Почуття обов'язку було ще однією складовою творчої натури Вахтанга Гавриловича. Зрозуміло, не усі люди однаково сприймали його.

У 1971 р. в кімнаті гуртожитку з нами був ще один, третій, слухач курсів. Ми обидва йому не сподобалися настільки, що він переселився від нас. А пізніше говорив про мене, ніби я підлизувався до Вахтанга Гавриловича тому, що проносив, ніби він буде міністром.

Шлях до міністерського крісла Вахтангу Гавриловичу значною мірою проклала холера (епідемію якої в Грузії навіть я не міг передбачити). Очоливши боротьбу з холерою як спеціаліст, Вахтанг Гаврилович упорався з нею швидко й ефектно, що не могло не справити враження.

Але недовго залишався Міністром Вахтанг Гаврилович. Роки через два він залишив цю посаду. Безумовно, це дещо защемило його самолюбство. Проте, не сумніваюся, що в глибині душі Вахтанг Гаврилович усвідомлював, що чиновницьке бюрократичне середовище ніяк не для нього, навіть на урядовому рівні.

Не можу забути як, відстоюючи представництво інфекційної служби в Міністерстві охорони здоров'я, Вахтанг Гаврилович голосно заявляв, що якщо епідеміологи в Міністерстві представлені спеціальним управлінням, то інфекційна служба – «одним постійно переляканим інспектором». Подібні нестандартні вирази не могли не дратувати слух міністерської бюрократії.

Звільнившись від міністерської рутини, Вахтанг Гаврилович віддався тій справі, до якої мав талант і покликання, – клінічної інфектології.

Життя його змінилося, у ньому змінилися пріоритети. Це був уже другий випадок, коли життя Вахтанга Гавриловича змінювалося різко і круто.

Перший такий випадок стався з ним у молодості, коли, закінчивши режисерське відділення театрального інституту, він став режисером театру (не пам'ятаю, в якому місті). Вахтанг Гаврилович був художньо обдарованим і сміливим, а в театрі того часу були потрібні сірість, рутини і догдливість. Як говорив мені сам Вахтанг Гаврилович, він «розійшовся з відділом пропаганди обкому в репертуарній політиці». Враховуючи його темперамент, розійшовся він з обкомом так, що необхідно було рятуватися втечею, тому що в ті часи опинитися за ґратами можна було й за набагато менші гріхи. Довелося покинути Грузію. «Випірнув» він на Україні, у Харкові в якості студента Харківського медичного інституту. Він настільки був ситий політикою, що вирішив обрати таку спеціальність, щоб більше не бути з нею пов'язаним.

Даремні надії. Вахтанг Гаврилович не міг бути байдужим до політики. Не такий був у нього темперамент. Надалі він з головою занурився в політичну боротьбу за національний суверенітет Грузії (рідний Сакартвело). Але це трапилося пізніше, у часи перебудови. А поки був студент Харківського медінституту, з яким трапилися дві знаменні події.

Перше: він потрапив у поле зору професора І.Л. Брауде, що прищепив йому інтерес і любов до інфекційної патології, як прийнято говорити, на все життя, що залишилося.

Друге: у його полі зору опинилася студентка санітарно-гігієнічного факультету Харківського медінституту, яка називалася Лідією. Пізніше – Лідія Миколаївна Бочоришвілі, яку Вахтанг Гаврилович любовно називав Люсенською. Їхній союз був на диво гармонічним.

Немає ніяких сумнівів, що Вахтанг Гаврилович значно довше прожив би на світі, якби не передчасна смерть Лідії Миколаївни. Як писав мені Вахтанг Гаврилович: «Після її смерті я тепер тільки тінь самого себе». Йому залишалось жити менше року.

Після закінчення Харківського медінституту Вахтанг Гаврилович через декілька років пробився у Військово-медичну академію в якості викладача (підкреслимо цей момент!) інфекційних хвороб, а ще через декілька років став окрасою кафедри інфекційних хвороб ВМА.

Інакше й бути не могло. Крім унікальної поінформованості в предметі викладання, тобто інфекційної патології, Вахтанг Гаврилович як випускник театрального інституту мав професійно поставлений голос і жест, що так важливо у викладанні. Додамо до цього двометровий ріст і силу голосу, який

перекривав шум будь-якої аудиторії, а також щиросердну відкритість і почуття гумору, яке ніколи йому не зраджувало і яке так цінується слухачами у викладачі.

Пізніше Вахтанг Гаврилович вже у званні доктора медичних наук і підполковника м/с запасу перемістився з Ленінграду в Тбілісі, де очолив звільнену кафедру інфекційних хвороб Тбіліського інституту удосконалення лікарів. Збулася його мрія, яку він таємно плекав, як тільки закінчив Харківський медінститут.

Приблизно у цей час мені й випало з ним познайомитися, що багато в чому змінило і визначило мої професійні інтереси.

Як бачимо, Вахтанг Гаврилович проявив високу життєву стійкість у соціально несприятливій ситуації – «резистентність до некомплементарних умов довкілля», – і талановито справився з важкими обставинами.

Удруге свою резистентність Вахтангу Гавриловичу довелося використовувати після міністерського епізоду. Поворот його біографії в цей час не був настільки крутим, як під час режисерсько-репертуарної кризи, але і Вахтангу Гавриловичу було не 25-27 років, а біля 60. Проте й цього разу він блискуче опанував ситуацію.

«Випірнув» Вахтанг Гаврилович видатним дослідником та організатором нового напрямку в інфектології – проти-сепсисної справи.

Грузинський протисепсисний центр, а пізніше й спеціалізована клініка – дітище Вахтанга Гавриловича (жартівники повторювали, що усі балки, які привозили для будівництва клініки, Вахтанг Гаврилович «перкутував і прослухував» на предмет перевірки їх якості) – були заявлені Всесоюзним науковим і навчальним центром. На курси удосконалення із сепсисології при кафедрі інфекційних хвороб Тбіліського інституту удосконалення лікарів з великим інтересом стали приїжджати лікарі усіх медичних спеціальностей.

(Неважко здогадатися, що на першому ж циклі з клінічної сепсисології опинився й асистент кафедри інфекційних хвороб Білоруського інституту удосконалення лікарів канд. мед. наук Ребенок Ж.О.).

Кожні 3 роки в Тбілісі Вахтанг Гаврилович організовував і блискуче проводив всесоюзні наукові конференції із сепсису, куди прагнули потрапити усі, кого хвилював науковий прогрес в інфектології.

Необхідність таких всесоюзних заходів була нагальною. Відомо, що першовідкривачів найчастіше супроводжує удача. У руках Вахтанга Гавриловича лікування сепсису набуло характеру сенсації. Найтяжкі, переважно терапевтично задавлені випадки сепсису, стали одужувати. Летальність від сепсису знизилася в Тбілісі до 13 %, тоді як раніше наближалася до 100 %.

Зрозуміло, що за межами Тбіліської інфекційної лікарні ніхто не збирався в це вірити, вважаючи, що зазначені успіхи не більше

ніж «кавказькі штучки». Проте приїжджаючи з усього Союзу на курси удосконалення і наукові конференції «*ad oculus*» на місці переконувалися в тому, що мова йде про реальні досягнення.

Так Вахтанг Гаврилович вийшов на Всесоюзний рівень в інфекційно-протисепсисній справі. А коли його обрали членом Нью-Йоркської академії як творця нової медичної спеціальності – сепсисології, рівень став міжнародним. Вахтанг Гаврилович взявся інтенсивно (з пенсіонеркою-вчителькою) опановувати англійську мову і досяг успіхів у цьому.

Зародження сепсисології мало для Вахтанга Гавриловича вельми особистий характер, тому що безпосередньо було пов'язане з Лідією Миколаївною. У неї трапився апендицит. Після операції виникли гнійні ускладнення, а пізніше – сепсис. Хворій ставало усе гірше, й Вахтанг Гаврилович побачив, що хірурги з хворобою не справляються.

Дивуватися не доводилось. Сепсис у той час розглядався як дуже дивна найтяжча хвороба з незрозумілим, як тоді називали, «спотвореним» патогенезом. Смерть від сепсису вважалася природним вислідом.

Узявши у свої руки лікування хворої, Вахтанг Гаврилович повною мірою використовував інфектологічний підхід, оскільки сепсис, що би про нього не говорили, насамперед був інфекційною хворобою. Інфектологічна позиція забезпечила одужання Лідії Миколаївни, а надалі – зародження і становлення сепсисології як галузі інфектології.

«Діагностика і лікування», – за словами Вахтанга Гавриловича, – «безпосередньо залежать від якості теоретичної концепції».

Як інфекціоніст-сепсисолог Вахтанг Гаврилович був обраний членом-кореспондентом Всесоюзної Академії медичних наук і дійсним членом Грузинської Академії наук.

Позиція сепсисології як молодій галузі медичної науки здавалася непорушною.

А потім трапилася раптова непередбачена й тотальна руйнація сепсисології як інфектологічної дисципліни і, принаймні, за межами Грузії, усього того, що було створено працею і талантом Вахтанга Гавриловича. Цей процес, мабуть, найточніше міг би бути охарактеризований українським історичним терміном «Руїна»*.

Розпочався зазначений процес у 1991 р. в Чикаго, коли на конференції представників американської критичної медицини було досягнуто згоди (консенсусу) вважати сепсис «синдромом системної запальної відповіді (SIRS) «з цитокінову гіперфункцією – «цитокіновий каскад, цитокінова буря...».

Авторський апломб, новітня термінологія, образна риторика і закордонне (імпордне) походження нового погляду на сепсис мали приголомшливе враження. І я, багатогрішний, опинився під враженням, але Вахтанг Гаврилович мене швидко «отямив».

Визнання синдромальної концепції сепсису було загальним. Одиначні протести Вахтанга Гавриловича потонули в хвилі захоплень.

* Термін «Руїна» виник на Україні після смерті Богдана Хмельницького, коли його спадкоємці у нескінченних усобицях зруйнували і розгубили усе, що створив великий гетьман. Українському народу Руїна коштувала незчисленних бід і втрати національного державного суверенітету. Руїна – невинуватана руйнація з безповоротними втратами.

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

Сепсис виявився відкинутим до початкових рубежів, коли він уявлявся хворобою зі «спотвореним» патогенезом. Тільки тоді поняття патогенетичного «спотворення» було пов'язане з недостатньою поінформованістю, тоді як тепер «спотвореність» патогенезу сепсису розглядалася як наукове досягнення у зв'язку з відкриттям цитокінів. Сепсис втратив зв'язок з клінічною інфектологією. Ним монополярно займаються реаніматологи, в інфекційній патології необізнані, а про сепсис знаючи, що він був SIRS, а став SIRS/CARS і, за словами Вахтанга Гавриловича, – «нічого більше, тому що у синдромальній концепції нічого більше і не міститься». Діагностика і лікування сепсису на такій теоретичній базі стали деградувати, а летальність не-виправдано зросла в 2-3 рази. (Тут доречно пригадати слова Вахтанга Гавриловича про визначальне значення якості теоретичної концепції для діагностики і лікування).

Усі зазначені руйнівні процеси припали на період перебудови, ліквідацію СРСР, залучення Вахтанга Гавриловича у національну грузинську політику. Однак через проблеми з власним здоров'ям він не встиг організувати гідний опір навалі синдромальної концепції сепсису.

Приголомшені учні та послідовники Вахтанга Гавриловича розгубилися або перебудувалися і їх не чути, крім од-

ного – професора Ж.О. Ребенка. Останній безкомпромісно (у стилі Вахтанга Гавриловича) намагається активно викривати теоретичну і практичну неспроможність синдромальної концепції сепсису, стверджуючи, що «помилка не перестає бути помилкою тому, що більшість згідна з нею».

Судячи з реакції залу і наступних відгуків на моє повідомлення на VI з'їзді інфекціоністів Росії 30.10.2003 р. «Сепсис – проблема інфекційної патології», «протверезіння» в середовищі інфекціоністів уже розпочинається. Сепсисологія, створена Вахтангом Гавриловичем як галузь інфектології, подолає нав'язану їй кризу і продуктивно служитиме медицині й людству.

Боюся, дорогий Читачу, що я не зумів належним чином представити масштабну і дивовижно цікаву фігуру Вахтанга Гавриловича. Свої враження про нього я постарався пов'язати з його справами, оскільки він і його справи нерозривні.

Мої спогади світлі, як і все, що пов'язано зі світлою особистістю Вахтанга Гавриловича. Але не можу не відчувати і гіркоти тому, що мені довелося робити те, що несумісно в моїй свідомості – писати спогади про Вахтанга Гавриловича Бочоришвілі.

Проф. Ж.О. Ребенок (м. Мінськ, Білорусь).

Колектив авторів, 1999
УДК 616.9(092)(477)

СВІТЛИЙ ПАМ'ЯТІ ЮРІЯ АРКАДІЙОВИЧА БАРШТЕЙНА

9 травня 1999 р. виповнилося б 85 років з дня народження видатного вченого в галузі патологічної анатомії, патогенезу та імунології інфекційних хвороб, заслуженого діяча науки і техніки України, академіка Міжнародної академії патології, доктора медичних наук, професора Юрія Аркадійовича Барштейна.

Після закінчення з відзнакою Київського медичного інституту в 1941 р. Юрій Аркадійович був зарахований до аспірантури відділу патологічної анатомії Інституту клінічної фізіології ім. О.О. Богомольця Академії наук УРСР, але з початком війни він пішов на фронт. Будучи старшим лікарем полку, брав участь у Сталінградській битві, боях на Курській дузі та в операції “Багратіон”, визволяючи від німецько-фашистських загарбників Білорусь і Прибалтику. Був пораненим. За військові заслуги його відзначено шістьма



бойовими нагородами: двома орденами Вітчизняної війни I ступеня, двома орденами Червоної Зірки, двома медалями “За бойові заслуги” та ще п'ятнадцятьма медалями.

В останні роки війни Юрій Аркадійович очолював патологоанатомічну лабораторію 6-ї Гвардійської армії. Ставши головним патологом армії, розпочав вивчати причини загибелі поранених на полі бою. Ним було зібрано великий матеріал з вогнестрільних проникних поранень черепа і головного мозку, який згодом узагальнив у кандидатській дисертації. На тему бойової травми Ю.А. Барштейн написав відповідний розділ у V томі видання “Опыт Советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг”.

1945 р. Ю.А. Барштейна призначено головним патологоанатомом Білоруського військового округу. У 1948 р. він вступає до ад'юнктури кафедри патологічної анатомії, керованої видатним патологом професором Ленінградської військово-морської медичної академії С.С. Вайлем. Закінчивши з відзнакою ад'юнктуру 1950 р., Юрій Аркадійович захищає кандидатську дисертацію, присвячену бойовій травмі черепа та головного мозку. У 1950-1957 рр. Ю.А. Барштейн – головний патологоанатом Балтійського флоту, де продовжує інтенсивну наукову роботу.

Після демобілізації з 1957 р. Ю.А. Барштейн працював у Київському науково-дослідному інституті епідеміології, мікробіології та паразитології, а згодом, після його реорганізації – в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Грошавського. До 1988 р. він очолював лабораторію патоморфології та патогенезу інфекцій, а згодом – і відповідний відділ. З 1988 р. був його науковим консультантом.

Інтенсивно працюючи в різних напрямках, проф. Ю.А. Барштейн дослідив велику кількість інфекцій, моделюючи їх на тваринах та інших біологічних системах. Застосувавши для вирішення питань патоморфології та патогенезу інфекцій новітні методи та методики морфологічного (клітинний та субклітинний рівні), імунологічного, радіологічного, вірусологічного та мікробіологічного досліджень, спільно з відповідними спеціалістами вніс вагомий внесок у проблему бактеріоносійства при ряді гострих кишкових інфекцій, черевному тифі, лептоспірозі, дифтерії, висипному тифі. Юрію Аркадійовичу належить визначна роль у вивченні питань вторинного імунodefіциту, патоморфології та патогенезу ушкоджень, спричинених антирабійними щепленнями, грипу, паразитомієлітної інфекції, спричиненої вірусами Коксакі. Вперше в Україні вивчив і описав патологічну анатомію та патогенез Коксакі-інфекції, роль у її виникненні загальної й вікової реактивності організму. Ці дослідження лягли в основу докторської дисертації, яка була блискуче захищена 1969 р. Через рік Юрію Аркадійовичу присуджено звання професора.

Ю.А. Барштейн разом з М.П. Мазуренко описав лейкоз вірусного походження, назвавши його “гемоцитобластозом-ретикульозом”. Значну частину досліджень учений присвятив синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові, інфекційно-токсичному шоку, а також гістогематичним бар’єрам і системі мікроциркуляції, вбачаючи в їх ураженні патогенетичні ланки інфекційних хвороб, причину тяжкості їх перебігу та передумови розвитку ускладнень.

В останній час вчений плідно досліджував патоморфоз інфекцій, зв’язок причин їх виникнення (реалізація механізму передачі збудників в інфекційну хворобу), ступеня тяжкості та хронізації з екологічними негараздами, зокрема з найбільшою техногенною катастрофою у світі – аварією на ЧАЕС. Вивчав герпесвірусні інфекції, синдром хронічної втоми, поліомавірусні ураження ЦНС, пріонні хвороби. Ю.А. Барштейн – визнаний авторитет у галузі інфекцій головного мозку та його оболонок.

Юрій Аркадійович – автор понад 450 наукових публікацій та 7 монографій. Під його керівництвом виконано 10 докторських і 15 кандидатських дисертацій.

Багато років блискуче вів клініко-патологоанатомічні конференції, які вчили лікарів глибше розуміти пато- і танатогенез інфекційних хвороб та їх ускладнень, таких як набряк мозку, інфекційно-токсичний шок, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, гостра ниркова та печінкова недостатність.

Упродовж трьох років очолював спеціалізовану раду для захисту дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата медичних наук за фахом “інфекційні хвороби”. Ю.А. Барштейн був членом редакційної колегії журналу

«Інфекційні хвороби» та ще трьох медичних часописів.

Декілька десятків років Ю.А. Барштейн, будучи людиною високої культури та різнопланових інтересів, крім основної діяльності в галузі медицини, серйозно займався дослідженням медальєрного мистецтва. На цю тему має понад 350 публікацій та видав 3 книжки-альбоми.

У 2003 р. видавництво «Укрмедкнига» видало унікальну працю Ю.А. Барштейна і його сина В.Ю. Барштейна – монографію «Медицина в медальєрному мистецтві». У ній описано 329 настільних пам’ятних медалей, присвячених видатним діячам медичної науки, навчальним і науково-дослідним закладам, важливим подіям в історії медицини. У книзі вперше висвітлено великий пласт культури. Видання є помітною подією в науковому та культурному житті України.

На конгресі Fidem (Міжнародної федерації медальєрів) і міжнародній виставці пам’ятних медалей, які відбулися наприкінці жовтня 1998 р. в Гаазі під покровительством Королеви Нідерландів Беатрікс, Україні як самостійній державі вперше було надано право виставити 15 кращих медалей українських скульпторів. Серед цих творів мистецтва була представлена портретна бронзова медаль маріупольського медальєра Юхима Харабета, присвячена 70-річчю Юрія Аркадійовича, з підписом, відтвореним у каталозі англійською мовою: “Ця медаль була створена на знак глибокої поваги до професора Ю.А. Барштейна і для того, щоб відзначити багаторічну дружбу”.

Наукова і медична громадськість, численні співробітники, учні, друзі професора в Україні та за її межами поважали Юрія Аркадійовича за високу інтелігентність, порядність і доброзичливість, неперевершений професійний рівень, людяність і скромність.

Юрій Аркадійович вчив чесності та безкомпромісності в наукових дослідженнях і у відносинах між людьми, незалежно від соціального щабля; постійно збагачувати свої знання шляхом вивчення наукових публікацій, під час наукових досліджень, на конференціях, приватних зустрічах; мати завжди свою думку, але й поважати думку інших фахівців. Наголошував, що „перед консультантом треба знімати капелюха, але не голову”. Власним прикладом доводив, що лікар, науковець має бути широкоосвіченою людиною (захоплювався медальєрним мистецтвом, балетом, оперою). Мав багато друзів і колег як в Україні, так і далеко за її межами.

9 грудня 2003 р. Юрія Аркадійовича не стало. Вітчизняна наука та його колеги, учні зазнали непоправної втрати.

*Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Грошавського АМН України,
Інститут мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України,
Асоціація патологоанатомів України,
Асоціація інфекціоністів України,
редакція журналу “Інфекційні хвороби”,
учні.*

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

© Андрейчин М.А., 2004
УДК 616.9

ВЗ'ЯЗД ІНФЕКЦІОНІСТІВ РЕСПУБЛІКИ БІЛОРУСЬ

З 19 по 20 листопада в м. Мінську відбувся V з'їзд інфекціоністів Республіки Білорусь. У 1-й день зі звітною доповіддю «Інфекційні захворювання в Республіці Білорусь» виступив головний інфекціоніст Міністерства охорони здоров'я проф. І.О. Карпов (Мінськ). Наводячи дані про рівень і структуру захворюваності, доповідач відзначив ряд негативних тенденцій: збільшення числа хворих на парентеральні вірусні гепатити та ВІЛ-інфекцію, а також зростання частки бактерійного сепсису в летальності від інфекційних хвороб. Все більше непокоїть роль нейроінфекцій, зокрема пневмококової, лістерійної, герпетичної та борелійної етіології. Разом з тим зберігається актуальність гострих респіраторних і кишкових інфекцій. У сучасних умовах зросла консультативна роль інфекціоніста в лікувальних закладах різного профілю. Вимагає поліпшення діагностики інфекційних хвороб, і у зв'язку з цим необхідно суттєво зміцнити лабораторну базу інфекційної служби. Детального вдосконалення потребує реанімаційна допомога інфекційним хворим.

Звіт про роботу Наукового товариства інфекціоністів Білорусі зробив голова, проф. В.М. Семенов (Вітебськ). На сьогодні товариство об'єднує 568 лікарів, серед яких 11 докторів і 27 кандидатів медичних наук. На думку голови, це фахове об'єднання робить вагомий внесок у поліпшення кваліфікації інфекціоністів і координації наукових досліджень, однак ще мало впливає на якість атестації лікарських кадрів. Доповідач вказав на досягнення ряду обласних осередків товариства.

З панорамною доповіддю «Проблеми інфекції в клінічній медицині» виступив чл.-кор. АМН РФ проф. Ю.В. Лобзін (Санкт-Петербург). Доповідач вказав на прогрес у розвитку вчення про інфекції. У другій половині XX століття вдалось приборкати епідемії чуми, холери, висипного і черевного тифу, ліквідувати натуральну віспу, з'явилося вчення про сапронози. Про успіхи інфектології свідчать 23 нобелівські премії. Проте повертаються туберкульоз, малярія, кір, краснуха, епідемічний паротит та інфекції, що передаються статевим шляхом. З'явилися раніше не відомі ВІЛ-інфекція, хвороба Лайма, SARS, ряд мікозів. Серйозну потенційну загрозу становить біотероризм. Вимагають вдосконалення імунопрофілактика, діагностика та терапія інфекційних хвороб. На думку вченого, у комплексному лікуванні інфекційних хворих склався перекис у бік етіотропної терапії, перевагу ж треба надавати індивідуалізованій патогенетичній терапії. Більше уваги потребують фармакоекономіка й фармакоепідеміологія інфекційних хвороб.

Проф. Л.П. Титов (Мінськ) всебічно висвітлив проблему SARS, спинившись на історії виникнення і відкриття хвороби, її етіології, патогенезі, клінічних проявах і лабораторній діагностиці. Доповідач вважає, що спалаху цієї інфекції в Південно-Східній Азії сприяли висока щільність населення

цього регіону та негативні зміни в екосистемі. Враховуючи сучасні міграційні процеси, розвиток туризму та торгівлі, існує загроза занесення хвороби в Східну Європу.

Проф. В.М. Семенов (Вітебськ) зробив доповідь про раціональну антибактерійну терапію шигельозу та сальмонельозу, запропонувавши створити республіканську раду з антибіотикотерапії, запровадити моніторинг формування резистентності основних збудників інфекційних хвороб до хіміопрепаратів і заборонити продаж антибіотиків без рецептів.

Доц. А.А. Астапов (Мінськ) узагальнив сучасні дані про клініку, діагностику та лікування ентеровірусної інфекції центральної нервової системи в дітей. Проф. Т.І. Дмитриченко (Вітебськ) висвітлив раціональну антибактерійну терапію інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів. Проф. В.І. Лучшев (Москва) спинився на шляхах активізації лікування інфекційних хворих, зокрема, ендолімфатичному введенні антибіотиків, способах поліпшення мікроциркуляції та репарації тканин. Міркування цих доповідачів були співзвучні сучасним уявленням і віддзеркалювали досягнення світової медицини.

У доповіді проф. А.А. Ключарьової дано аналіз природного перебігу гепатитів В і С, частоти формування хронічного гепатиту і цирозу печінки, основних чинників, що цьому сприяють. Доповідач вважає гепатит С важливою опортуністичною інфекцією ВІЛ/СНІДу. В іншій доповіді – М.А. Черновецького та І.Т. Лук'яненко – дана оцінка сучасних методів діагностики гепатиту С з використанням різних тест-систем для імуноферментного методу. Максимальний діагностичний ефект можна досягти застосуванням специфічних антигенів, що кодуються core- і NS4-регіонами вірусу. Згідно з даними авторів доповіді, використання пептидів, які кодовані лише одним з цих регіонів, може призвести до несправжньонегативних результатів у 13,7 % і 9,8 %. Повторну постановку первиннопозитивних результатів треба замінити конфірмаційним тестуванням з використанням нейтралізуювальних антигенів або пошуком спектру анти-НСV методом імуноблотингу. У Білорусі переважно циркулює 1-й генотип вірусу гепатиту С, частина якого досягає 81 % серед вірусів, знайдених у донорів крові.

Наступного дня основні доповіді були присвячені терапії при інфекційних хворобах. Розглядалися питання імунотерапії вірусних гепатитів (проф. В.М. Циркунов, Гомель), ефективності різних препаратів інтерферону (д.м.н. К.В. Жданов, Санкт-Петербург), присвячені сучасним підходам до терапії пневмококової інфекції (доц. Р.С. Козлов, Смоленськ), принципам екстреної та реанімаційної допомоги інфекційним хворим (проф. В.С. Васильєв, Гомель). Проф. М.М. Сачок (Вітебськ) обґрунтував необхідність застосування глюкокор-

тикоїдів при бактерійних менінгітах, які треба вводити до і на початку антибіотикотерапії. У нашій доповіді (М.А. Андрейчин, Н.А. Васильєва, Тернопіль) висвітлено оптимізацію терапії лептоспірозу за допомогою протилептоспірозного імуноглобуліну, виготовленого з крові донорів, що проживають в ендемічній місцевості. Обґрунтовані індивідуальні показання до застосування цього імунпрепарату, врахування яких дає змогу в 3 рази знизити летальність при тяжкій формі інфекції. Оскільки лептоспіроз актуальний і на території Білорусі, це повідомлення зацікавило учасників з'їзду.

У 3-й день роботи з'їзду оригінальне повідомлення зробив проф. Ж.О. Ребенок про власне бачення природи сепсису. Згідно з дефініцією вченого, сепсис – це первинно-злаякісна (ациклічна) бактерійно-грибкова генералізована (бактеріємічна) інфекція в імуносупресивному та імунонедостатньому організмі. Автор піддав обґрунтованій критиці «синдром системної запальної відповіді на інфекцію», який закордонні вчені пропонували для пояснення сепсису. За 10 років ця концепція деградувала, бо запалення є наслідком, а не причиною, як стверджували її розробники. Зазначена концепція нанесла шкоду діагностиці та терапії сепсису.

Проф. М.І. Римжа (Мінськ) спинився на епідеміологічних аспектах внутрішньолікарняних інфекцій, зокрема екзогенному та ендогенному механізмах інфікування та їх реалі-

зації в лікувальному закладі й позалікарняних умовах. Проф. С.С. Козлов (Санкт-Петербург) зробив огляд паразитозів у Росії. Привернули увагу дані про завезені та місцеві випадки малярії, а також захворювання на різні гельмінтози, в тому числі дирофіляріози й анізакидоз. У доповіді доц. Н.І. Бураковського (Могильов) говорилось про гемолітико-уремічний синдром як одну з основних причин смерті дітей з діареєю та досягнення автора в діагностиці та терапії цього небезпечно-го ускладнення.

До з'їзду було видано збірник матеріалів «Инфекционные болезни человека» і практичні рекомендації кафедр інфекційних хвороб Республіки Білорусь, присвячені сучасним методам діагностики і терапії актуальних для цієї країни інфекцій. На безальтернативній основі головою товариства переобрано проф. В.М. Семенова.

Делегати і гості з'їзду мали змогу ознайомитись із продукцією ряду фармацевтичних фірм, а також взяти участь в екскурсії по столиці. Участь української делегації в з'їзді сприяла поліпшенню наших творчих зв'язків із колегами сусідньої держави, обміну науково-практичною інформацією в професійних часописах.

*Заслужений діяч науки і техніки України,
проф. М. Андрейчин (м. Тернопіль).*

© Локтева І.М., 2004
УДК 616-002.8/.9+616-071

Пішак В.П., Бойчук Т.М., Бажора Ю.І. Клінічна паразитологія. — Чернівці: Медакадемія, 2003. — 344 с.

Паразитарні хвороби є однією з наймасовіших патологій в Україні, а інформаційне забезпечення цієї важливої проблеми вкрай обмежене. В нашій країні вперше вийшов навчальний посібник з клінічної паразитології українською мовою, в якому узагальнені відомості про хвороби людини, спричинені тваринними збудниками. Видання книги такого змісту видається необхідним і своєчасним.

Книга складається зі вступу, шести розділів, додатків і списку літератури. У вступі дається визначення предмету медичної паразитології, пояснюються основні терміни, які застосовуються при її вивченні. У першому розділі висвітлені механізми імунної відповіді організму на проникнення чинників біологічного походження (вірусів, бактерій). Окремо розглянуті особливості захисних реакцій та формування імунної відповіді при гельмінтозах, визначена роль автоімунних реакцій у патогенезі окремих інвазій. Узагальнені сучасні методи імунодіагностики паразитарних хвороб, наведені засоби для імунної корекції та раціоналізації схем лікування,

розглянуті аспекти імунопрофілактики паразитозів, зокрема малярії. Включення розділу, присвяченого проблемам імунопаразитології, дуже важливе. Імунологічні аспекти паразитозів досі не узагальнювалися у монографіях з медичної паразитології, а у підручниках, виданих в Україні, й поготів. Без знання основ імунології неможливо зрозуміти патогенез паразитарних хвороб, правильно їх діагностувати, визначити схеми ефективного лікування.

Розділи 2-5 присвячені безпосередньо описанню хвороб, викликаних тваринними збудниками – найпростішими і гельмінтами. Охарактеризовано 15 нозологічних форм протозоозів і 29 гельмінтозів. До цього переліку входять паразитози, які поширені в Україні: ентеробіоз, аскаридоз, трихоцефаліоз, трихінеліоз, гіменолепідоз, опісторхоз, ехінококоз, тенідоз, амебіаз, лямбліоз, токсоплазмоз, трихомонози тощо, а також інвазійні хвороби, які завозяться в нашу країну з інших регіонів: малярія, лейшманіози, трипаносомози, шистосомози, філяріатози та ін. Кожний підрозділ, присвячений

РЕЦЕНЗІЯ

окремій нозологічній формі, починається з визначення хвороби, наводиться її латинська, англійська та французька назва. Докладно характеризуються етіологія, біологія і цикл розвитку паразита, епідеміологія, патогенез і патологічна анатомія, клініка, діагностика, лікування, прогноз і профілактика спричиненої ним недуги. Серед позитивних моментів треба відзначити такі: позначення в кожному підрозділі номеру нозологічної форми згідно з 10-м переглядом «Міжнародної класифікації хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям» (1998); визначення систематичного положення паразита; наявність ілюстрацій – малюнків гельмінтів, найпростіших, їх пропагативних форм і циклів розвитку; схем алгоритму діагностики кожної інвазійної хвороби. Це має виняткове значення для студентів вищих медичних закладів і факультетів, лікарів різних фахів, які безпосередньо займаються виявленням, клінічною і лабораторною діагностикою паразитозів, лікуванням хворих, планують і здійснюють заходи з боротьби і профілактики. У 6-у розділі узагальнені матеріали з географічного розповсюдження, морфологічних особливостей, життєвих циклів численних представників типу членистоногих, які мають медичне значення. Монографії та посібники з медичної паразитології, видані до цього часу в Україні для широкого загалу фахівців, такого розділу не мають. Значна увага в ньому приділяється медичній значущості окремих класів членистоногих, спричиненій ними патології, першій допомозі при укусах, боротьбі з цими паразитами.

Зважаючи на прикладний характер посібника, корисними для фахівців будуть матеріали, викладені у додатках, а саме: класифікація паразитів людини; перелік обладнання і реактивів для гельмінтологічних копрологічних досліджень; правила проведення лабораторних досліджень; перелік антипаразитарних

препаратів і схеми їх застосування при гельмінтозах, малярії та інших протозоозах; побічна дія антипаразитарних ліків.

У цілому позитивно оцінюючи цей підручник, побудову і викладання у ньому матеріалів, треба відзначити недоліки, яких необхідно уникнути в подальшому при перевиданні книги. Так, у розділі 2 описані хвороби, які викликаються найпростішими, тому йому треба було б дати назву „Протозоози”, а не „Протозоонози”, яка не повністю відповідає змісту. В підрозділі „Ехінококоз” дуже докладно описана реакція Кацоні, її постановка і порядок обліку, але не сказано, що цю реакцію вже понад 20 років не рекомендується використовувати через розвиток тяжких ускладнень. Метагоніоз – далекосхідний гельмінтоз і в Україні його ареал відсутній. У додатку 1 деякі паразити віднесені не до тих систематичних груп. Так, за останніми даними, бластоцити належать до родини *Entamoebidae*, а пневмоцисти – до царства грибів. До списку літератури не включені праці відомих вітчизняних і зарубіжних вчених, які зробили вагомий внесок у розвиток медичної паразитології: професорів І.К. Падченка, Р.Г. Лукшиної, М.О. Романенка, А.Я. Лисенка та інших.

Вихід в Україні підручника з клінічної паразитології заслугує схвалення. Він стане корисним для студентів і лікарів усіх фахів. Застосування його матеріалів у навчальному процесі дозволить підвищити загальний рівень знань медичних працівників з проблеми паразитології, сформувані у лікарів адекватне ставлення до проблеми паразитозів, позбавитися невпевненості при проведенні діагностики, лікування паразитарних хвороб, здійсненні заходів з їх профілактики.

Доктор медичних наук І.М. Локтева
(Київ)

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.

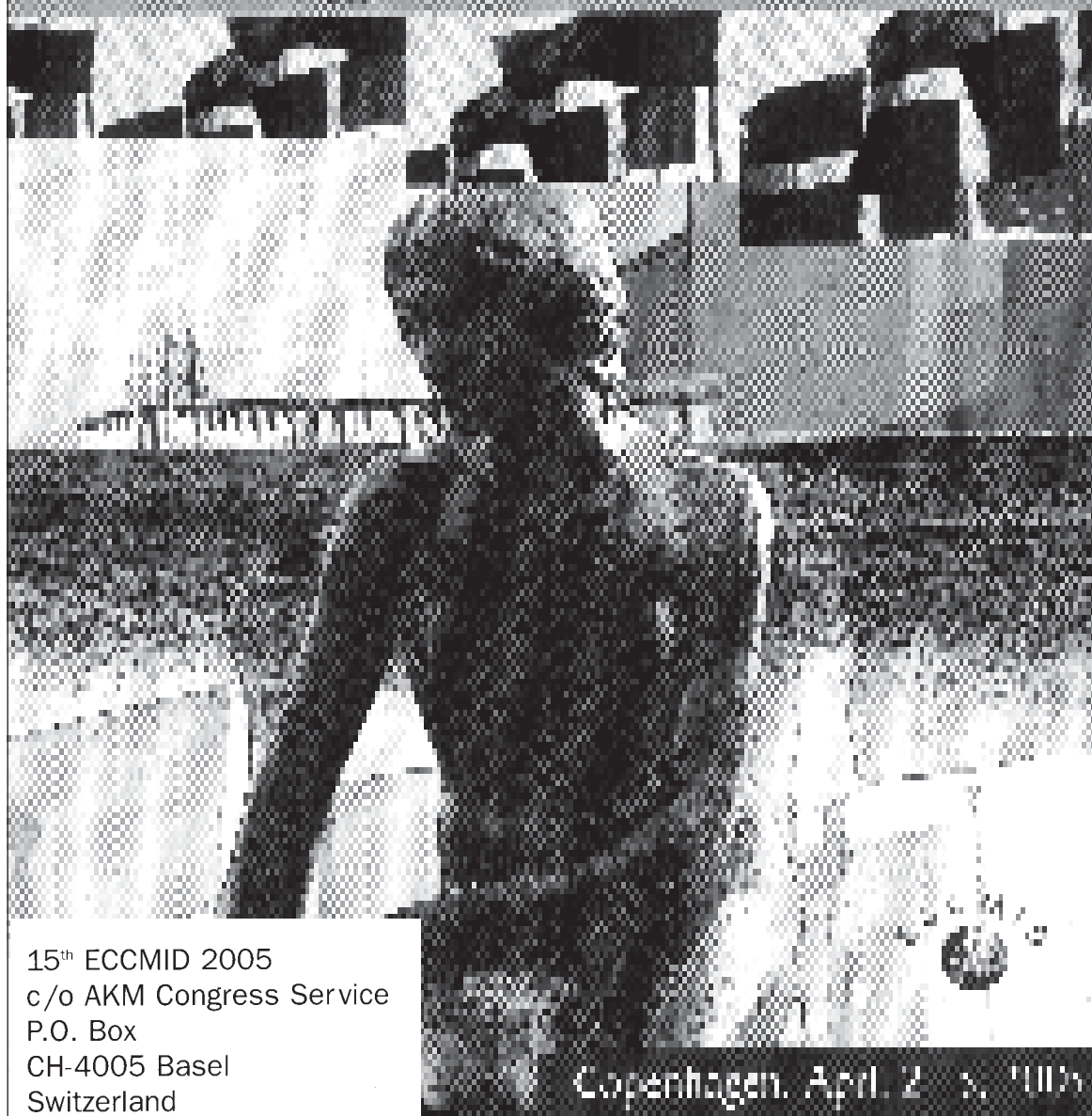
Факс: (0352) 22-97-29.

E-mail: iro@tdma.ssft.ternopil.ua

First Announcement

15th ECCMID

15th European Congress of Clinical
Microbiology and Infectious Diseases



15th ECCMID 2005
c/o AKM Congress Service
P.O. Box
CH-4005 Basel
Switzerland

Copenhagen, April 2 - 8, 2005

ЦИКЛОФЕРОН

таблетки по 0,15 г

Сучасний ефективний лікарський засіб з імуномодулювальним ефектом

Форма випуску

Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні, що містять 150 мг циклоферону.

Фармакотерапевтична група

Цитокіни та імуномодулятори.

Фармакологічні властивості

Циклоферон є низькомолекулярним індуктором синтезу інтерферону, що зумовлює широкий спектр його біологічної активності (протівірусної, імуномодулювальної, протизапальної, антипроліферативної, протипухлинної). Препарат індукує високі титри альфа-, бета- і гамма-інтерферону в органах і тканинах, що містять лімфоїдні елементи (слизова оболонка тонкої кишки, печінка, легені), проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Його імуномодулювальний ефект виявляється в активації фагоцитозу, природних кілерних клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів і корекції імунного статусу.

Циклоферон ефективний проти вірусів кліщового енцефаліту, грипу, герпесу, гепатиту, цитомегаловірусу, вірусу імунодефіциту людини, ентеровірусів. Підвищує ефект антибіотикотерапії.

Препарат має антиканцерогенну та антиметастатичну активність завдяки активації імунної відповіді.

Показання до застосування

У дорослих: ВІА-інфекція (стадія 1А-3В), грип та інші гострі й хронічні респіраторні захворювання, вірусні гепатити різної етіології, герпетична інфекція, комплексна терапія нейроінфекцій, менінгіти, хвороба Лайма, розсіяний склероз, комплексна терапія кишкових інфекцій, виразкова хвороба, вторинні імунодефіцити різної етіології (ранній післяопераційний період, інтенсивна цитостатична і гормонотерапія, хронічні інфекції, новоутворення та ін.); як засіб імунного нагляду для профілактики канцерогенезу в групах високого ризику.

Дітям старше 4 років циклоферон призначають: при гострих і хронічних гепатитах В і С; при ВІА-інфекції (стадії 2А-3В); при герпетичній інфекції, при гострих кишкових інфекціях, як засіб екстреної неспецифічної профілактики гострих респіраторних захворювань і грипу в період підвищеного підйому захворюваності, при гострих респіраторних вірусних інфекціях.

Спосіб використання і дози

Дорослі вживають циклоферон перорально один раз на день за півгодини до їди, не розжовуючи, за базисною схемою: по 2-4 таблетки (300-600 мг) на прийом (залежно від захворювання) на 1-у, 2-у, 4-у, 6-у, 8-у, 11-у, 14-у, 17-у, 20-у, 23-ю доби. Дітям циклоферон призначають за такою базисною схемою: у віці 4-6 років — по 150 мг (1 таблетка), у віці 7-11 років — по 300 мг (2 таблетки), після 12 років — 450 мг (3 таблетки) один раз на день. Повторний курс доцільно проводити через 2-3 тижні після закінчення першого курсу.

Побічна дія

Добре переноситься. Можлива підвищена індивідуальна чутливість до препарату. В експериментальних дослідженнях мутагенна, тератогенна, ембіотоксична, канцерогенна дії не виявлені.

Протипоказання

Не застосовують у жінок в період вагітності та лактації. Не рекомендується вживати при декомпенсованому цирозі печінки. При захворюваннях щитоподібної залози використовують під контролем ендокринолога.

Взаємодія з лікарськими засобами

Циклоферон сумісний зі всіма лікарськими засобами, які застосовуються при лікуванні вказаних захворювань (інтерферони, хімотерапевтичні засоби тощо).

Умови і термін зберігання

Препарат зберігати в сухому, захищеному від світла місці, при температурі до 25 °С. Термін зберігання 2 роки.

Виробник ТОВ «ПОЛІСАН», Росія.

Реєстраційний номер Р.02.03/05958

Для отримання детальної інформації про препарат «Циклоферон» звертайтеся за адресою:

ТОВ «Аптеки медичної академії»
пл. Жовтнева, 4;
м. Дніпропетровськ. 49027
Тел./факс (056) 370-24-92
E-mail: www.ama.dp.ua



1'2004

1'2004

ISSN 1681-2727

Науково-практичний медичний журнал

ISSN 1681-2727

- Некультурабельність бактерій
- Вірусні гепатити
- Хламідіози
- Туляремія
- Грип і ГРВІ
- Оперізувальний герпес
- Гострі кишкові інфекції

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

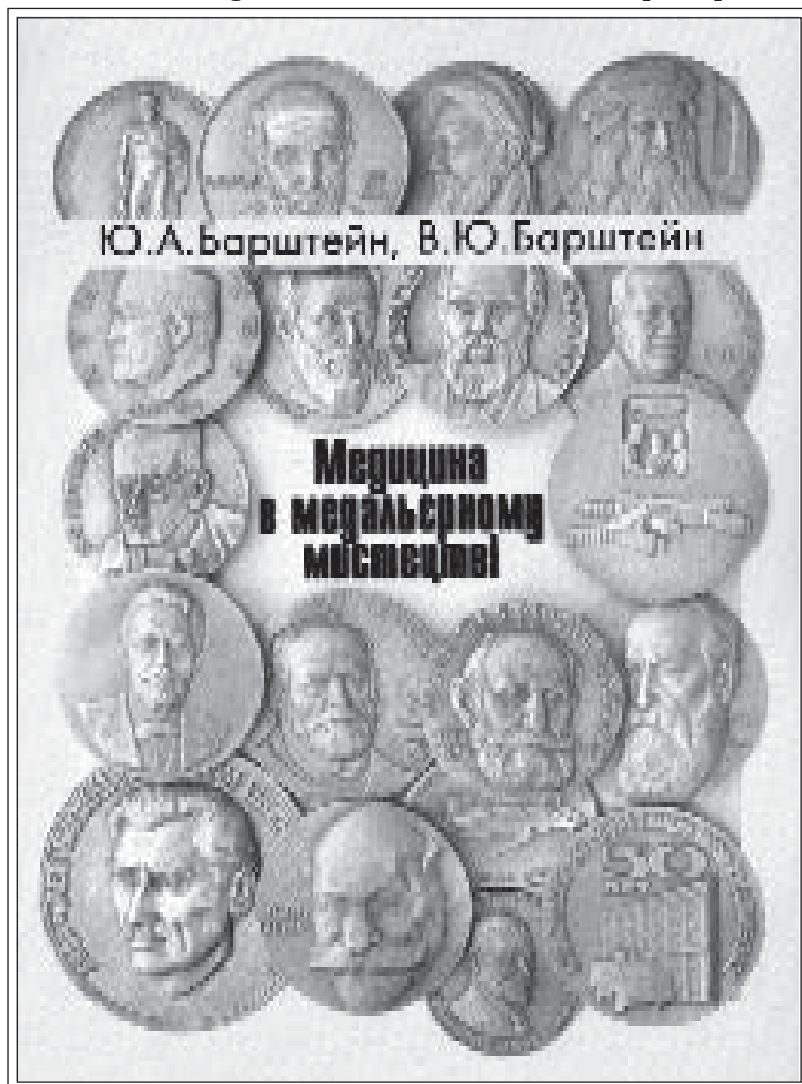
INFECTIOUS DISEASES

1'2004

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.

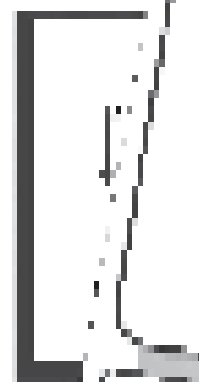
Книга може зацікавити як прихильників медальєрного мистецтва, так і всіх, хто цікавиться історією медицини.

З питань замовлення та придбання книги звертатися за телефонами:

(044) 228-20-07,

(0352) 22-45-54.

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ



Возраст	Пол	Средняя продолжительность жизни
10-14	Мужчины	75,0
10-14	Женщины	78,0
15-19	Мужчины	76,0
15-19	Женщины	79,0
20-24	Мужчины	77,0
20-24	Женщины	80,0
25-29	Мужчины	78,0
25-29	Женщины	81,0
30-34	Мужчины	79,0
30-34	Женщины	82,0
35-39	Мужчины	80,0
35-39	Женщины	83,0
40-44	Мужчины	81,0
40-44	Женщины	84,0
45-49	Мужчины	82,0
45-49	Женщины	85,0
50-54	Мужчины	83,0
50-54	Женщины	86,0
55-59	Мужчины	84,0
55-59	Женщины	87,0
60-64	Мужчины	85,0
60-64	Женщины	88,0
65-69	Мужчины	86,0
65-69	Женщины	89,0
70-74	Мужчины	87,0
70-74	Женщины	90,0
75-79	Мужчины	88,0
75-79	Женщины	91,0
80-84	Мужчины	89,0
80-84	Женщины	92,0
85-89	Мужчины	90,0
85-89	Женщины	93,0
90-94	Мужчины	91,0
90-94	Женщины	94,0
95-99	Мужчины	92,0
95-99	Женщины	95,0

Таблица продолжительности жизни (по данным ВОЗ)

Ученые считают, что «Ученые» — это не просто профессия, это способ мышления, это умение находить новые решения в сложных ситуациях. Ученые должны быть готовы к постоянному обучению и развитию, к поиску новых знаний и открытиям. Ученые должны быть готовы к ответственности за свои действия и решения, к сотрудничеству с коллегами и общественностью. Ученые должны быть готовы к риску и неудачам, к отказу от привычных взглядов и убеждений. Ученые должны быть готовы к долгой и тяжелой работе, к самоотдаче и преданности своему делу. Ученые должны быть готовы к ответственности за будущее человечества и планеты.

Ученые должны быть готовы к ответственности за свои действия и решения, к сотрудничеству с коллегами и общественностью. Ученые должны быть готовы к риску и неудачам, к отказу от привычных взглядов и убеждений. Ученые должны быть готовы к долгой и тяжелой работе, к самоотдаче и преданности своему делу. Ученые должны быть готовы к ответственности за будущее человечества и планеты.

