

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

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. Мощик,
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

Свідцтво 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 № 10 від 20.04.2004 р.).

Підписано до друку 20.04.2004 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

- Мавров І.І. (Харків)
Соціальні та медичні аспекти хламідійної інфекції 5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Андрейчин М.А., Карімов І.З. (Тернопіль, Сімферополь)
Вміст позитивних білків гострої фази у крові хворих на гострі вірусні гепатити і загострення хронічного холецистопанкреатиту 12
- Рандюк Ю.О., Давиденко І.С. (Чернівці)
Вплив безсимптомних форм НВ-вірусної інфекції на морфологічний стан плаценти 17
- Халілов Е.Я., Бобришова А.В., Черняєва О.С., Маслова І.Ю., Прокудіна Л.І., Читакова А.Е. (Сімферополь)
Клінічні прояви гепатиту А у дітей, які тривалий час мешкали в екологічно несприятливих умовах 21
- Бондаренко А.М., Єгорова М.В. (Київ)
Вплив опіатів на клітинну ланку імунної системи у хворих на вірусні гепатити наркомоспоживачів і клінічно здорових осіб 24
- Бугай Б.Г. (Тернопіль)
Протефлазид у комплексному лікуванні хворих на хронічні гепатити В і С 29
- Пришляк О.Я. (Івано-Франківськ)
Особливості перебігу лептоспірозу в осіб, які зловживають алкоголем 33
- Васильєва Н.А., Жилиєв М.І., Івахів О.Л. (Тернопіль)
Вплив TORCH-інфекцій на перебіг вагітності 35
- Піпа Л.В., Суботенко В.В. (Вінниця, Хмельницький)
Очний токсоплазмоз у дітей 39
- Ярош О.О., Сова С.Г. (Київ)
Досвід застосування інстенону та енцефаболу у відновному лікуванні хворих з наслідками герпетичного енцефаліту 44
- Кишакевич І.Т. (Івано-Франківськ)
Цитокіновий профіль у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі урогенітального інфікування 50
- Литвиненко Л.М. (Горлівка Донецької обл.)
Серологічна характеристика дифтерійної інфекції 52
- Сельнікова О.П., Чудна Л.М., Мойсєєва Г.В., Маричев І.Л. (Київ)
Рівень імунітету до дифтерії та правця серед щеплених дітей у Миколаївській області 62
- Копча В.С., Андрейчин М.А. (Тернопіль)
Ураження тонкої кишки при шигельозі 65

CONTENTS

EDITORIAL

- Mavrov I.I. (Kharkiv)
Social and Medical Aspects of Chlamydial Infection

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Andreychyn M.A., Karimov I.Z. (Ternopil, Simpheropol)
The Content of the Positive Acute Phase Proteins in Blood of Patients with Acute Viral Hepatitis and Exacerbations of Cholecystopancreatitis
- Randiuk Yu.O., Davydenko I.S. (Chernivtsi)
Influence of the Latent Forms of HB-Virus Infection on the Morphological State of Placenta
- Khalilov E.Ya., Bobryshova A.V., Chernyayeva O.S., Maslova I.Yu., Prokudina L.I., Chytakova A.E. (Simpheropol)
Clinical Manifestations of Virus Hepatitis A in Children Who Lived in Ecologically Unfavorable Conditions for a Long Time
- Bondarenko A.M., Yegorova M.V. (Kyiv)
Influence of Opioids on Cellular Link of Immune System in Narcomaniacs with Viral Hepatitis and Clinically Healthy People
- Buhay B.H. (Ternopil)
Proteflazyd in Complex Treatment of Patients with Chronic Hepatitis B and C
- Pryshliak O.Ya. (Ivano-Frankivsk)
Peculiarities of Leptospirosis Course in People Abusing Alcohol
- Vasylijeva N.A., Zhyliayev M.I., Ivakhiv O.L. (Ternopil)
Torch-Infection Influence on Pregnancy Course
- Pypa L.V., Subotenko V.V. (Vinnytsia, Khmelnytsky)
Ocular Toxoplasmosis in Children
- Yarosh O.O., Sova S.H. (Kyiv)
Experience of Instenon and Encefabol Application in Reconstruction Treatment of Patients with Consequences of Herpes Simplex Encephalitis
- Kyshakevych I.T. (Ivano-Frankivsk)
Cytokine Profile in Women with Cervix Uteri Diseases Against the Background of Urogenital Infection
- Lytvynenko L.M. (Horlivka, Donetsk region)
Serological Characteristic of Diphtheria Infection
- Selnikova O.P., Chudna L.M., Moiseyeva H.V., Marychev I.L. (Kyiv)
Immunity Level to Diphtheria and Tetanus Among Vaccinated Children in Mykolaiv Region
- Kopcha V.S., Andreychyn M.A. (Ternopil)
Defeat of Intestine at Shigellosis

ЗМІСТ

- Швед М.І., Смачило І.В., Максимлюк В.І. (Тернопіль)*
Динаміка стану мікробіоценозу товстої кишки у хворих з дампінг-синдромом при застосуванні кутикули шлуночків курей 70
- П'ятночка І.Т., Гришук Л.А., Корнага С.І. (Тернопіль)*
Легеневі геморагії у хворих на хронічні форми туберкульозу легень 73

ОГЛЯДИ І ЛЕКЦІЇ

- Волосовець О.П., Крамарев С.О., Кривопустов С.П., Кузьменко А.Я., Дзюба О.Л., Литвиненко Н.Г., Буц О.Р., Черній О.Ф., Євтушенко В.В., Курінка І.О. (Київ)*
Хвороба Кавасаки: сучасні підходи до діагностики та лікування 76
- Борак В.П., Ішук І.С., Мороз З.П. (Тернопіль)*
Сучасні погляди на проблему пріонних хвороб 82

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

- Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь)*
Менінгококова інфекція з інфекційно-токсичним шоком: пеніцилін чи левоміцетин? 86
- Муляр С.Г. (Біла Церква Київської обл.)*
Гіпертермія 89

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- Курята І.Г. (Кіровоград)*
Сучасні особливості клініки корості та причини діагностичних помилок 91
- Криклива І.А., Філімонова Н.І., Чуєшов В.І., Рубан О.А., Лучків В.І., Волков А.О. (Київ, Харків)*
Мікробіологічне обґрунтування складу мазі для лікування гнійно-запальних захворювань 92

ЮБІЛЕЇ І ПОДІЇ

- Олег Олександрович Ярош (до 50-річчя з дня народження) 94
- Спогад про професора Повіласа Чибіраса 95
- Анатолій Веніамінович Шапіро (9.07.1934-6.03.2004) 97
- Михайлова А.М., Харченко Ю.П. (Одеса)*
Огляд матеріалів II конгресу педіатрів-інфекціоністів Росії (Москва, 8-10 грудня 2003 р.) 98

CONTENTS

- Shved M.I., Smachylo I.V., Maksymliuk V.I. (Ternopil)*
Dynamics of Large Intestine Microbiocenosis Status in Patients with Dumping Syndrome at Application of Cuticle of Hen's Stomach
- Piatnochka I.T., Hryshchuk L.A., Kornaha S.I. (Ternopil)*
Lung Haemorrhages at Chronic Lung Tuberculosis Patients

REVIEWS AND LECTURES

- Volosovets O.P., Kramarev S.O., Kryvopustov S.P., Kuzmenko A.Ya., Dziuba O.L., Lytvynenko N.H., Buts O.R., Cherniy O.F., Yevtushenko V.V., Kurinka I.O. (Kyiv)*
Kawasaki's Disease: Modern Approaches to Diagnostics and Treatment
- Borak V.P., Ishchuk I.S., Moroz Z.P. (Ternopil)*
Modern Views on the Problem of Prion Diseases

DISCUSSIONS AND MERITATIONS

- Rebenok Zh.O. (Minsk, Belarus)*
Meningococcus Infection with Infectious-Toxic Shock: Penicillin or Levomycetin?
- Muliar S.H. (Bila Tserkva of Kyiv Region)*
Hyperthermia

BRIEF REPORTS

- Kuriata I.H. (Kirovohrad)*
Modern Features of Clinical Picture of Mange and Causes of Diagnostic Mistakes
- Kryklyva I.A., Filimonova N.I., Chuyeshov V.I., Ruban O.A., Luchkiv V.I., Volkov A.O. (Kyiv, Kharkiv)*
Microbiological Substantiation of Composition of Ointment for Treatment of Pyoinflammatory Diseases

JUBILEES AND EVENTS

- Oleh Oleksandrovych Yarosh (to the 50-th Anniversary from the Birthday)
- Memoirs about Professor Povilas Chybiras
- Anatoliy Veniaminovich Shapiro (July 9, 1934-March 6, 2004)
- Mykhaylova A.M., Kharchenko Yu.P. (Odesa)*
Review of Materials of the IInd Congress of Pediatricians-Infectionists of Russia (Moscow, December 8-10, 2003)

© Мавров І.І., 2004
УДК 616.983-058

І.І. Мавров

СОЦІАЛЬНІ ТА МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Інститут дерматології та венерології АМН України (Харків)

Наведено результати наукових досліджень Інституту дерматології та венерології з питань епідеміології, клінічних проявів, лікування та профілактики хламідійної інфекції. Проаналізовано дані про її розповсюдження та динаміку захворюваності; особливості збудника хламідіозів; вплив хламідійної інфекції на вагітність, плід, новонароджених дітей; роль хламідій у патогенезі захворювань серцево-судинної та нервової системи, суглобів, очей, у порушеннях репродуктивної функції. Повідомлено про основні види хламідійних захворювань серед дитячого населення і хламідіози зоонозного походження.

В останні два десятиріччя значно розширилися наші уявлення про хламідії і спричинені ними захворювання. Сьогодні у лікарів не викликає сумнівів суперечність і значущість проблем, пов'язаних з хламідійною інфекцією. Стає очевидним, що хламідійна інфекція є однією з найсерйозніших загроз здоров'ю населення. Хламідіози зумовлюють захворювання вагітних жінок, плоду, новонароджених дітей, порушення репродуктивної здатності. Широке розповсюдження хламідійних інфекцій, спричинених *Chlamydia trachomatis* і *Chlamydophila pneumoniae*, ускладнення, які вони викликають з боку сечостатевої, дихальної, серцево-судинної і нервової систем, опорно-рухового апарату, очей, вуха, сприяють формуванню тяжких контингентів хворих, визначають труднощі при діагностиці і лікуванні. Тому проблема хламідіозу є однією з актуальних в практичній охороні здоров'я.

Залишається у край обмеженим вивчення зоонозних хламідіозів, збудниками яких є представники хламідій, що належать до виду *Chlamydophila psittaci*. Ці мікроорганізми первинно вражають тварин і птахів, але нерідко викликають і зоонозні хламідіози у людей, з можливим подальшим розповсюдженням інфекції від людини до людини. Хламідіози зоонозної природи переважають серед сільських мешканців, часто є професійними, уражають переважно тваринників та інші групи населення на територіях, неблагополучних стосовно



ензоотичних хламідіозів. При цьому у людей спостерігають пневмонії, кон'юнктивіти, поліартрити, гастроентерити, пієло-нефрити, переривання вагітності.

Таким вступом нам хотілося б почати статтю, присвячену хламідіозам – широко поширеним захворюванням, відповідальним за широке коло

патології органів і систем, які нині становлять небезпеку для здоров'я чоловіків, жінок і дітей.

Хламідійна інфекція є групою хвороб (або синдромів), спричинених хламідіями – внутрішньоклітинними, грамнегативними бактеріями з характерним двофазним циклом розвитку. Її значення в інфекційній патології визначається багатоглибини ураженнями систем і органів людини та їх медико-соціальними наслідками [1, 2]. Враховуючи, що останнім часом відзначається зростаючий інтерес дослідників і практичних лікарів до проблем хламідійної інфекції, ми вважали доцільним розповісти про наукові розробки Інституту дерматології і венерології АМН України з цих пріоритетних напрямів, наскільки це можливо, в межах однієї статті.

Планомірну науково-дослідну, організаційну і лікувально-профілактичну роботу щодо боротьби з урогенітальною хламідійною інфекцією в Україні було започатковано в 1980 р., коли на базі нашого інституту за допомогою лабораторії хламідіозів (зав. професор А.А. Шаткін) Московського НДІЕМ ім. Гамалії АМН СРСР була створена лабораторія з діагностики хламідіозів з повним комплексом лабораторних досліджень (цитологічних, імунофлюоресцентних, імуноферментний аналіз, виділення хламідій у культурі клітин, імунологічних і молекулярно-біологічних методів, експрес-методів). Важливу роль в організації надання кваліфікованої медичної допомоги цьому контингенту

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ту хворих зіграв Наказ МОЗ УРСР № 596 від 22.10.1986 р. «Про заходи щодо організації боротьби з хламідійними, мікоплазмовими та уrogenітальними вірусними інфекціями».

В інституті розроблено тест-системи для виявлення хламідійної інфекції, які забезпечують високу точність діагностики, відповідають світовому рівню. В Україні подібні тест-системи не випускаються, а закуповуються за кордоном за валюту. Для ліквідації дефіциту спеціалістів, що володіють методиками виявлення хламідійної інфекції, в інституті організована підготовка лікарів-лаборантів для проведення таких досліджень. За допомогою інституту практично в усіх областях України організовані лабораторні дослідження з діагностики уrogenітального хламідіозу.

Розроблено різні варіанти етіотропної терапії уrogenітальних хламідіозів з врахуванням: циклу розвитку хламідій; спектру їх чутливості до антибактерійних препаратів; фармакологічних особливостей антибіотиків при застосуванні різних доз і способів їх уведення, а також біологічної доступності препаратів. З метою впровадження науково-обґрунтованих методів лікування і профілактики, інших наукових розробок на базі інституту проводиться стажування лікарів-клініцистів з питань епідеміології, клінічних проявів, лікування і профілактики хламідіозів, їх ускладнень і несприятливих наслідків.

В інституті підготовлено ряд монографій, присвячених проблемам хламідійних інфекцій: А.А. Шаткин, И.И. Мавров «Урогенитальные хламидиозы». – Київ: Здоров'я, 1985. – 200 с.; «Урогенитальные контактные инфекции, передающиеся половым путем» / Под ред. И.И. Маврова. – Київ: Здоров'я, 1989. – 384 с.; И.И. Мавров «Половые болезни». – Київ: Укр. енцикл., 1994. – 483 с. Остання книга витримала друге (2002) і третє (2003) видання, опублікована за кордоном. Вони користуються великою популярністю серед дерматологів і венерологів, акушерів-гінекологів, урологів, педіатрів, терапевтів, лікарів інших профілів, а також є хорошим посібником і радником студентам, інтернам, лікарям-курсантам і викладачам.

Аналіз захворюваності показує, що в Україні з року в рік збільшується кількість уперше зареєстрованих випадків хламідіозу. За останні роки хламідійні ураження серед чоловіків збільшилися на 56 %, а серед жінок – на 77 % [3]. Захворюваність на хламідіози непропорційно висока серед вікових груп 15-19 років, особливо серед жінок. Хламідії виявляються у 50-60 % чоловіків з

уретритом, у 80 % – з епідидимітом, у 15 % – з простатитом. Ці мікроорганізми виявляються у 40 % жінок з різними гінекологічними захворюваннями. Близько 30 % жінок, які відвідують шкірно-венерологічні установи, мають цервіцит або уретроцистит, спричинений хламідіями, а у тих, що мають статевими партнерами чоловіків із запальними ураженнями сечостатевого органу, частота їх виявлення досягає 40-70 % [4-6].

Чітко встановлено, що поряд з маніфестними проявами можливий і безсимптомний (латентний) перебіг хламідійної інфекції. Безсимптомна хламідійна інфекція визначалася при профілактичних обстеженнях у 10 % чоловіків і у 20 % жінок без будь-яких клінічних симптомів [7, 8].

Пізніші дослідження показують, що в 70 % випадків інфекція, зумовлена *Chlamydia trachomatis* і *Chlamydia pneumoniae*, перебігає з незначними клінічними проявами або безсимптомно. За певних умов (декомпенсації імунологічних функцій) персистуюча хламідійна інфекція може переходити в системні ураження багатьох органів і тканин. Спостерігається гематогенний тип розповсюдження хламідійної інфекції, який супроводжується ураженням ЦНС і внутрішніх органів [9, 10].

Більше ніж у 50 % хворих хламідії виступають в асоціації з іншими збудниками венеричних інфекцій, зокрема у 49,3 % з гонококами, у 38,0 % – мікоплазмами, у 32,0 % – трихомонадами, у 25,2 % – герпес-вірусом [7, 11]. Сприяють такому стану постійний обмін збудниками венеричних інфекцій, а в подальшому реалізується їх змішане інфікування. Це необхідно враховувати при діагностиці, призначенні адекватного лікування з урахуванням компонентів асоціації, які у ряді випадків можуть визначати розвиток патологічних процесів, потенціюючи один одного, обтяжують перебіг недуги [12].

Як приклад можна навести поєднання хламідій і вірусу папіломи людини – збудника гострокінцевих кондилом, епітелій яких є сприятливим ґрунтом для розмноження хламідій. З іншого боку, хламідії, змінюючи метаболізм клітин епітелію і викликаючи хронічне запалення в підслизовій оболонці, мають мутагенний ефект на епітеліоцити, що сприяє їх злоякісній трансформації. Часте поєднання хламідіозу із загостреними кондиломами і роль хламідій в їх рецидивному перебігу були показані у дослідженнях, проведених в нашому інституті ще на початку 80-х років [13].

Особливо активно проводилися дослідження про вплив хламідійної інфекції на репродуктивну здатність. Безперечний інтерес представляють

дані про зв'язок хламідій з безплідністю і порушенням сперматогенезу у чоловіків, а у жінок – здатність цих мікроорганізмів викликати запальні злукові і облітеруючі процеси в маткових трубах, призводячи до трубної безплідності [9].

Хронічна хламідійна інфекція з активним перебігом у 20 % чоловіків викликає зниження репродуктивної здатності, а розвиток чоловічої безплідності спостерігався у 10 % хворих. При цьому частіше була екскреторно-токсична форма безплідності зі збільшенням рН і в'язкості еякуляту, зниженням рухливості сперматозоонів. Рідше відбувалося зменшення кількості сперматозоонів і збільшення відсотка патологічних форм спермій [9].

Порушення репродуктивної функції чоловіків при хламідіозі корелює з тривалістю, тяжкістю проявів захворювання і залученням в патологічний процес передміхурової залози, сім'яних пухирців і придатків яєчок. Зниження фертильності еякуляту особливо часто спостерігалось при змішаній хламідійно-уреаплазмовій інфекції.

Найчастішим синдромом (58 %) у безплідних жінок був хронічний сальпінгіт. Хламідійні сальпінгіти у 15 % жінок привели до тубектомії і в 43 % випадків ускладнювалися непрохідністю маткових труб. Для розвитку трубної безплідності важлива тривалість і виразність запального й інших процесів при сальпінгіті. Тут можуть грати роль безліч екзогенних і ендогенних чинників, кінцевий баланс яких або компенсує сальпінгіт, або сприяє його персистенції з подальшим порушенням структури і функції маткових труб [9].

Проведені дослідження показали, що в патогенезі порушень репродуктивної функції при хламідіозі окрім механічного чинника, який є ведучим, має місце і ендокринний чинник, що виникає під впливом порушення нейрогуморальної регуляції овуляторної й інших функцій гонад. При з'ясуванні акушерсько-гінекологічного анамнезу у пацієнток була виявлена патологія вагітності та плоду за період, протягом якого хворі вважали себе інфікованими хламідіями. У них спостерігалось невиношування вагітності, народження мертвого плоду в 7 % випадків, а також недоношеність і неонатальна смерть (4 %). Ймовірно, хламідійна інфекція не тільки безпосередньо вражає репродуктивні органи, але і порушує механізми регуляції гаметогенезу, транспорту гамет і функції життєзабезпечення плоду [9].

Велике значення в наших дослідженнях ми надавали комплексним клініко-лабораторним обстеженням з метою вивчення розповсюджен-

ня хламідійної інфекції у матері і плоду як єдиної біологічної системи. Вивчалися можливості допологової діагностики внутрішньоутробного інфікування плоду хламідіями [14, 15]. В результаті обстеження вагітних жінок з необтяженим гінекологічним і акушерським анамнезом у 6,4 % з них виявлена хламідійна інфекція, а у вагітних з обтяженим гінекологічним і акушерським анамнезом інфікування хламідіями каналу шийки матки досягало 37,2 %.

Аналіз перебігу і результат вагітності у жінок з хламідійною інфекцією показав, що у подібних пацієнток тільки в 47 % випадків вагітність закінчується терміновими пологамі, а у 53 % відзначено патологічний результат вагітності. В пологах і післяродовому періоді у 30,6 % породіль були знайдені хламідії. Аналіз родового акту у них показав, що лише у 28,5 % пологи перебігали без ускладнень. Найчастішими ускладненнями в пологах була слабкість пологової діяльності (у 22,2 %), невчасне вилиття навколоплідних вод (у 19 %), дефект відділення посліду (у 11 %), внутрішньоутробна асфіксія плоду (у 15,9 %), гарячковий стан (у 8 %) [15, 16].

Одержані дані свідчать, що із загального числа передчасних пологів, пролонгованої і перенесуваної вагітності ця патологія частіше відзначена у жінок, що мають хламідійну інфекцію. Поза сумнівом, на несприятливий перебіг пологів і післяродового періоду впливають й інші чинники. Але однією з причин, що не враховувались раніше, є хламідійна інфекція. Хламідії досить часто виявляються у породіль. Це слід враховувати і це повинно привертати увагу акушерів-гінекологів, оскільки присутність хламідій в урогенітальному тракті сприяє збільшенню числа акушерських ускладнень.

Хламідії виявлялися у 33,3 % новонароджених, які народилися від матерів, що мають хламідійну інфекцію. При цьому хламідії у них виділялися з кон'юнктиви, вульви, вмісту слухового проходу. Ці діти нерідко народжувалися ослабленими, на 12-14 днів раніше терміну, з ознаками недоношеності, з масою тіла від 1,5 до 2,7 кг. У новонароджених відзначались й ознаки перенесеності, а також енцефалопатії, кефалогематоми, переломи ключиці. Клінічні прояви хламідійної інфекції спостерігалися у 6,3 % новонароджених. Найбільш часто у них розвивалися кон'юнктивіт і пневмонія [15, 16].

Сам факт наявності хламідій в урогенітальному тракті жінки нас цікавив не тільки з позицій їх дії на перебіг і результат вагітності, але і вірогідності

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

інфікування плоду хламідіями в таких випадках. Це не випадково, оскільки проблема внутрішньоутробного інфікування на сучасному етапі є однією з найскладніших і, разом з тим, маловивченою. Тому особливе місце в наших дослідженнях займала допологова діагностика внутрішньоутробного інфікування плоду хламідіями. Для цього культуральним методом досліджували навколоплідні води вагітних жінок з уrogenітальною хламідійною інфекцією в термінах вагітності 36-41 тиждень.

Навколоплідні води були отримані методом трансабдомінального амніоцентезу. Одержували 10-15 мл навколоплідних вод для мікробіологічного дослідження. З 32 проб навколоплідних вод в 31,2 % випадків виділені хламідії. Факт внутрішньоутробного інфікування хламідіями був встановлений і на підставі виявлення збудника в плаценті. Для цього культуральним методом була вивчена тканина 54 плацент вагітних жінок з хламідійною інфекцією. В 38,8 % випадків виділені хламідії в плаценті [15].

Отже, встановлено внутрішньоутробне інфікування плоду хламідіями висхідним шляхом з цервікального каналу або слизової піхви через плодові оболонки в амніотичну рідину і гематогенно. Хламідії потрапляють в плід через плаценту і пупкову вену. Одним з грізних ускладнень внутрішньоутробного інфікування плоду хламідіями була внутрішньоутробна пневмонія з нерідким летальним завершенням. При дослідженні легеневої тканини антенатально загиблих плодів культуральним методом виділені хламідії, а при гістологічному дослідженні виявлена інтерстиціальна пневмонія [16]. Наведені дані мають виключно важливе практичне значення, оскільки зниження захворюваності дітей пневмонією займає одне з головних місць серед завдань, пов'язаних з подальшим поліпшенням стану здоров'я дітей, зниженням дитячої смертності.

У літературі останніх років є вказівки на можливу роль хламідій у патогенезі захворювань серцево-судинної системи – атеросклерозу та інфаркту міокарда. Зокрема, час висунув припущення, що в основі розвитку атеросклерозу лежить хронічний запальний процес, причиною якого може бути інфекція коронарних артерій, причому найвірогіднішим мікроорганізмом є *Chlamydia pneumoniae*, яка раніше вважалася збудником тільки запальних захворювань бронхо-легеневої системи (Muhlstein J.B., 1996, 1997; Danesh J., 1997).

Накопичуються дані епідеміологічних і серологічних досліджень про виявлення збудника у

вогнищі ураження, при експериментальному відтворенні патології. В тканині атеросклерозної бляшки виявляється ДНК хламідій і білок теплового шоку (Hsp60). За допомогою ПЛР і імуногістохімічного дослідження *C. pneumoniae* були знайдені в зразках коронарних і клубових артерій у хворих на облітеруючий атеросклероз (у 80-85 %). В п'яти лабораторіях світу одержано 18 культур *C. pneumoniae* з атеросклерозних уражень судин. Знайдена висока частота виявлення *C. pneumoniae* у назофарингеальних зразках у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) (40 %) у порівнянні з контролем (20 %).

Одержані результати свідчать про значну поширеність даного збудника в популяції практично здорових осіб, високу частоту безсимптомного носійства і у ряді випадків – латентний перебіг інфекції. Показано, що *C. pneumoniae* індукує перетворення макрофагів у піністі клітини, характерні для атеросклерозного процесу (Kalayoglu M.V., Byrne G.I., 1998), діючим чинником при цьому є ліпосахарид *C. pneumoniae*. Ураження великих судин при хламідійній інфекції відтворено в експерименті. Kuo C., Campbell L.A. указують, що експериментальна інфекція *C. pneumoniae* характеризується розвитком запальних змін в стінці аорти, що нагадують за морфологією атеросклерозні ураження. Швидшає також прогресування вже існуючих атеросклерозних бляшок.

У літературі відсутні дані про асоціацію хламідійної інфекції з інфарктом міокарда в українській популяції. Враховуючи важливість вивчення даного питання, в нашому інституті інтенсивно проводяться наукові дослідження про патогенетичну роль хламідійної інфекції при ішемічній хворобі серця. Було проведено вивчення серологічних ознак хламідійної інфекції у хворих на гострий інфаркт міокарда. Досліджувалися сироватки крові хворих на інфаркт міокарда, госпіталізованих у відділення реанімації Інститута терапії АМН України (м. Харків). Вільні антихламідійні антитіла були знайдені у 70 % хворих. Антихламідійні антитіла, які входили до складу циркулюючих імунних комплексів, визначені у 50 %, а у 20 % пацієнтів вони виявлялися лише у складі імунних комплексів [17, 18].

При обстеженні хворих на атеросклероз встановлено, що інфікування хламідіями досягає 55,3 %, а ризик розвитку гострого інфаркту міокарда у них збільшується удвічі [19, 20]. Отже, при гострому інфаркті міокарда в сироватці крові хворих виявляється високий рівень антихламідійних

антитіл, з'являються циркулюючі імунні комплекси, що містять антитіла даної специфічності. При цьому встановлено, що основним компонентом хламідійної клітини, проти якого спрямовані антитіла, що входять до складу імунних комплексів, є хламідійний ліпополісахарид.

Одержані результати свідчать про участь хламідійної інфекції в патогенезі захворювань серцево-судинної системи і вказують на достатню високу частоту в українській популяції асоціації хламідійної інфекції з розвитком інфаркту міокарда, яка співзвучна з даними, отриманими в інших країнах.

Відомо, що ураження суглобів по типу артриту характерне для хвороби Рейтера, яка, як правило, виникає унаслідок статевого інфікування, перш за все хламідіями. Останніми роками спостерігається помітне почастищення цього захворювання. Хвороба Рейтера стала найчастішою формою гострих поліартритів у чоловіків сексуально активного віку. Втім, вона виявляється і у жінок, дітей та осіб немолодого віку [21].

В інституті проблеми ураження опорно-рухового апарату, пов'язані з хламідійною інфекцією, ретельно вивчаються не один десяток років. Накопичено дані з діагностики, клініки і перебігу, розроблено оригінальні методи терапії цього захворювання, реабілітації хворих. Одержано нові дані, що стосуються порушень кальцієвого обміну у пацієнтів з хворобою Рейтера. Встановлено, що в період захворювання спостерігається достовірно підвищений рівень кальцію в еритроцитах, зниження його екскреції з сечею на фоні нормального рівня в плазмі крові порівняно з практично здоровими особами [22].

Вивчення стану обміну антагоністів кальцію – магнію і фосфору – показало, що в період загострення хвороби Рейтера спостерігається дефіцит магнію, який виражається в зниженні його добової екскреції з сечею, зниженні Mg/Ca коефіцієнта сечі і Mg/Ca співвідношення в еритроцитах. Такі порушення були на фоні зниження екскреції фосфору з сечею в обстежених хворих. При дослідженні рівня кальцій-регулюючих гормонів (парат-гормону і кальцитоніну) в плазмі крові хворих спостерігається достовірне підвищення рівня цих гормонів [23].

Одержані дані вказують на той факт, що при хворобі Рейтера в ході розвитку патологічного процесу відбувається перебудова систем гомеостазу кальцію, котра спричиняє зміни в метаболічних реакціях організму, що вимагають терапевтичної корекції. При рентгенологічному дослід-

женні уражених суглобів виявлені: у 68 % хворих – дифузний остеопороз; у 44 % – періостальні на-шарування; у 36 % – деформуючий артроз; у 32 % – збільшення об'єму періартикулярних тканин; у 12 % – звуження міжсуглобових щілин; у 8 % – вогнищевий остеопороз; у 8 % – кістоподібне прояснення в епіфізах; у 6 % – вивих і підвивих дрібних суглобів стоп і кистів [23].

Слід звернути увагу на те, що в деяких випадках у хворих на ускладнені форми хламідіозу, у тому числі і хвороби Рейтера, спостерігаються ряд клінічних ознак ураження ЦНС – менінгіт, менінгоенцефаліт, ураження черепних нервів.

Ми спостерігали хворого на хворобу Рейтера з клінічними проявами ураження VIII пари черепних нервів. Окрім скарг, властивих цій хворобі, пацієнт вказував на шум у вухах, зниження слуху, запаморочення, хиткість при ходьбі, біль голови. В анамнезі ЛОР-захворювань не було. На аудіограмі визначалося двобічне ураження слуху по звукоприймальному типу з переважанням процесу в лівому вусі. При дослідженні вестибулярного апарату цього хворого відзначено поволі згасаючий ністагм, відхилення тіла вліво в положенні Ромберга. Все це дає підставу припустити ураження VIII пари черепних нервів. Висновок невропатолога вказував на стовбурні порушення, обумовлені, мабуть, хламідійною інфекцією. Підтвердженням тому служить відновлення слуху після протихламідійної етіотропної терапії [24].

У пацієнтів з хворобою Рейтера нерідко виявляють неврити периферичних нервів. Наш досвід показує, що при ускладненій формі хламідіозу у багато кого, наприклад, при хворобі Рейтера, задовго до зміни суглобів, виявляються симптоми астенії і елементи соматогенної депресії: підвищена стомлюваність, дратівливість; поява об'єктивних суглобових проявів пов'язана з психічним стресом. Спостерігаються у пацієнтів симптоми, зв'язані і зі змінами вегетативної нервової системи: підвищена пітливість, блідість шкірних покривів, порушення рефлекторних реакцій.

Нерідко при хламідійній інфекції спостерігається ураження очей – офтальмохламідіоз. Виникнення цього захворювання зумовлено інфікуванням очей хламідіями, які заносяться руками самих хворих із сечостатевих органів. Хламідійний кон'юнктивіт у дорослих виникає при перенесенні збудника зі сечостатевих органів в кон'юнктивальний мішок хворого або його статевого партнера. Офтальмохламідіоз нерідко є наслідком безпосереднього інфікування очей при орогенітальних

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

сексуальних контактах. Відомі випадки захворювання лікарів венерологів, гінекологів, окулістів, виникаючі після обстеження ними хворих на урогенітальний хламідіоз [2].

Найчастішою клінічною формою офтальмохламідіозу є хламідійний кон'юнктивіт новонароджених. Хламідійна інфекція очей може ускладнюватися ураженням й інших органів у новонароджених дітей. При розповсюдженні збудника через нососльозну протоку виникають: риніт, назофарингіт, евстахіїт, гострий отит, а також глибші ураження дихальної системи.

Запальні захворювання сечостатевої системи у дітей, обумовлені хламідіями, ще не привернули до себе належну увагу. Проте є всі підстави вважати, що в дитячому віці урогенітальні хламідіози не є рідкісним захворюванням. Найчастішою локалізацією маніфестної хламідійної інфекції у дівчаток є зовнішні статеві органи і піхва, рідше сечовипускальний канал і пряма кишка. Як показують наші спостереження і дані літератури, хламідійна інфекція сечостатевого апарату у дітей може тривало перебігати безсимптомно, активізуючись під впливом різних чинників, у тому числі й інших патогенних агентів [12, 25].

Привертає увагу патологія нирок і сечовивідних шляхів хламідійної етіології у дітей. Доведена можливість розповсюдження хламідій контактно-побутовим шляхом серед дітей дошкільного і молодшого шкільного віку, а також інфікування внутрішньоутробно і під час пологів при проходженні через родові шляхи інфікованої матері [25].

Хламідійна інфекція дихальних шляхів розвивається приблизно у половини новонароджених, хворих на кон'юнктивіт. У той же час у 7 % випадків хламідійна пневмонія може бути первинним проявом інфікування новонароджених і дітей першого року життя й не супроводжуватися запальним процесом в кон'юнктивальному мішку. У дітей віком 5-15 років хламідійна пневмонія розвивається більш ніж у 14 % пацієнтів. При цьому у них спостерігається атипова пневмонія з невираженими клінічними проявами, нечіткими процесами на рентгенограмах легень. Без етіотропного, адекватного лікування хламідійна пневмонія може тривати місяці і навіть роки. Найбільш небезпечні пневмонії змішаної хламідійно-бактерійної і хламідійно-вірусної природи, від правильної діагностики яких залежить ефективність лікування.

Таким чином, хламідії, будучи дуже поширеними збудниками інфекцій в людській популяції, ведуть до різних форм патологій, які впливають на

демографічні показники, викликають серйозні наслідки для здоров'я чоловіків, жінок і дітей, зумовлюючи різноманітні захворювання й стани з відповідними наслідками – втратою працездатності та економічними втратами. При цьому слід враховувати ту обставину, що виявлення хламідійної інфекції потребує компетентності і більш високого рівня лабораторних досліджень порівняно з традиційними методами лабораторної діагностики. Високий рівень і обізнаність обов'язкові при проведенні лікувально-профілактичних заходів і використуванні способів реабілітації хворих.

Література

1. Мавров И.И. Актуальные проблемы урогенитальных хламидиозов // Хламидии (гальпровин). – Москва: НИИЭМ им. Гамалея АМН СССР, 1982. – С. 30-34.
2. Шаткин А.А., Мавров И.И. Урогенитальные хламидиозы. – К.: Здоров'я, 1983. – 200 с.
3. Мавров И.И. Клинические проявления, лечение урогенитальных хламидиозов // Контактные инфекции, передающиеся половым путем. – К.: Здоров'я, 1989. – С. 214-230.
4. Шаткин А.А. Урогенитальные хламидиозы. Этиология. Эпидемиология и общая патология // Там же. – К.: Здоров'я, 1989. – С. 191-197.
5. Кутова В.В. Урогенитальные хламидиозы (клинико-эпидемиологические особенности и лабораторная диагностика): Дис. ... канд. мед. наук. – К., 1987. – 189 с.
6. Соколов В.В. Клинико-эпидемиологические и социально-экономические аспекты урогенитальной хламидийной инфекции: Дис. ... канд. мед. наук. – К., 1990. – 150 с.
7. Мавров Г.И. Выявление хламидийной инфекции у больных воспалительными заболеваниями мочеполовых органов с помощью твердофазного иммуноферментного анализа: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1988. – 226 с.
8. Мавров И.И. Хламидийная инфекция урогенитального тракта // Венерические болезни: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1990. – С. 390-412.
9. Мавров Г.И. Репродуктивная функция у больных мочеполовым хламидиозом: Оценка состояния, лечение и профилактика нарушений: Дис. ... докт. мед. наук. – Харьков, 1995. – 345 с.
10. Мавров Г.И. Chlamydia trachomatis в просвете капилляров маточных труб: возможность гематогенного распространения инфекций // Журн. АМН України. – 1996. – Т. 2, № 4. – С. 704-711.
11. Бондаренко Г.М. Сифилис и сопутствующие венерические инфекции // Журнал дерматологии и венерологии. – 2000. – № 1 (9). – С. 69-71.
12. Мавров И.И. Мочеполовой хламидиоз // Половые болезни. – К.-М.: Укр. энцикл.: «АСТ-Пресс», 1994. – С. 219-231.

13. Мавров И.И. Эндоуретральные остроконечные кондиломы хламидийной этиологии // Патогенез, лечение и профилактика важнейших дерматозов и венерических болезней. – Харьков: Харьковский мед. институт, 1983. – С. 44-47.
14. Хусам Мухамед Хасан Эль-Кашеф Перинатальное инфицирование плода хламидиями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1984. – 23 с.
15. Черепова В.И. Диагностика и лечение хламидийной инфекции у беременных женщин, родильниц и новорожденных: Дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1988. – 144 с.
16. Мавров И.И., Черепова В.И., Кутова В.В. Хламидийная инфекция у беременных, рожениц, родильниц, плода и новорожденных // Журнал дерматологии и венерологии. – 1999. – № 1 (7). – С. 40-44.
17. Белозоров А.П. Характеристика антигенной специфичности ИК при некоторых патологических процессах // Тез. нац. конф. Украины по иммунол., аллергологии и иммунореабилитации. – 1998. – С. 38-39.
18. Мавров И.И., Белозоров А.П., Малая Л.Т. Роль хламидийной инфекции в патогенезе инфаркта миокарда // Збірник організаційно-методичних, лікувально-профілактичних і офіційних матеріалів по боротьбі з захворюваннями, що передаються статевим шляхом. – Харків: Факт, 1999. – С. 238-239.
19. Белозоров А.П. Антихламидийные антитела и специфические иммунные комплексы в сыворотке крови больных инфарктом миокарда и урогенитальным хламидиозом // Иммунология и аллергология. – 1999. – В. 3. – С. 77-78.
20. Mavrov I.I., Belozorov A.P., Malaya L.T., Kapitza N.A. Free and immune complex bound antichlamydial antibodies in myocardial infection patients // Abstracts of 12 th European Immunol. Meeting. – Barcelona, 1994 – p. 286.
21. Мавров Г.И. Реактивные артриты в венерологии: современное состояние проблемы // Журнал дерматологии и венерологии. – 1997. – № 1 (3). – С. 18-22.

22. Савоськина В.А. Диагностика и фармакологическая коррекция нарушений обмена кальция у больных хроническим хламидиозом: Дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1993. – 213 с.
23. Мавров И.И., Савоськина В.А., Кондакова А.К. Закономерности в нарушении кальциевого обмена при урогенитальных хламидийных инфекциях и их роль в патогенезе осложнений // Журнал дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1(5). – С. 13-17.
24. Мавров И.И., Лошак З.Н., Клетной А.Г. Поражение VIII пары черепно-мозговых нервов при болезни Рейтера // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1985. – № 2. – С. 71.
25. Маврова Д.И., Ткачук Т.В. Современное состояние проблемы венерических инфекций у детей и подростков // Журнал дерматологии и венерологии. – 1996. – № 2. – С. 13-18.

SCIALANK MEDICAL ASPECTS OF CHLAMYDIAL INFECTION

I.I. Mavrov

SUMMARY. The article presents the results of scientific investigations of Institute for Dermatology and Venerology. Concerning clinical manifestations, treatment and prevention of chlamydial infection. The data on its prevalence and dynamics of morbidity; features of chlamydiosis pathogens; influence of chlamydial infection on pregnancy, foetus, newborns, role of chlamydias in pathogenesis diseases of cardiovascular and nervous systems, joints, eyes, disturbances of reproductive function, are analysed. Main forms of chlamydial infection among children population and chlamydioses of zoonotic origin are described.

М.А. Андрейчин, І.З. Карімов

ВМІСТ ПОЗИТИВНИХ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ У КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ І ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТОПАНКРЕАТИТУ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського,
Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

В динаміці захворювання досліджено вміст деяких позитивних білків гострої фази (БГФ) – С-реактивного білка (СРБ), церулоплазміну (ЦП), α 1-антитрипсину (α 1-АТ) та α 1-кислого глікопротеїну (α 1-КГП) у сироватці крові 55 хворих на гострий гепатит А, В (ГГА – 26, ГГВ – 18) і з загостренням хронічного холецистопанкреатиту (ЗХП – 11).

Показано, що у хворих на гострі вірусні гепатити вміст СРБ у крові збільшується в 10-15 разів, причому меншою мірою, ніж при ЗХП; вміст СРБ, ЦП, α 1-АТ у хворих на ГГВ вище, ніж у хворих на ГГА. Моніторинг змін концентрації ЦП і α 1-АТ може бути корисний для оцінки перебігу і прогнозу хвороби; у хворих на гострий вірусний гепатит і ЗХП розбіжності у величині співвідношень БГФ свідчать про дисбаланс останніх й дозволяють у 75 % випадків припустити етіологію жовтяниці.

Вірусні гепатити (ВГ) у сучасному світі вийшли на одне зі значних місць серед причин смерті. В основі широкого спектру клінічних проявів ВГ від латентних до прогресуючих форм, поряд з вірусно-імуногенетичними взаємодіями, має місце реалізація компенсаторно-приспосувальних і резервних можливостей організму. Цитоліз і запальні зміни в печінці є основою визначення ступеня запально-некротичної активності гострого ВГ (ГВГ). При цій патології варто враховувати суттєву особливість гепатитів, при яких органом-мішенню служить печінка, що займає ключові позиції в підтримці гомеостазу і реалізації специфічної гострофазної відповіді. У зв'язку з цим з'ясування ролі БГФ як печінково-специфічних білків становить особливий інтерес.

Нині можна вважати, що основною функцією головного білка гострої фази – СРБ у ссавців є імунорегуляторна, яка змінює імунні і неспецифічні реакції й забезпечує кооперацію між ними [1]. Тест кількісного визначення СРБ у крові набув широко-

го розповсюдження в клінічній лабораторній практиці для діагностики і моніторингу при різноманітних захворюваннях (у ревматології, пульмонології, гематології, хірургії, кардіології, урології й ін.), оцінки активності запального процесу, вибору адекватного лікування, контролю і прогнозу хвороби [2].

Багато дослідників вважають, що СРБ має велике прогностичне значення для моніторингу перебігу інфекційних захворювань і пов'язаних з ними ускладнень. Так, значення СРБ корелювали з рівнем паразитемії при малярії [3], загостренням хронічного гепатиту В і С [4]. СРБ був найбільш надійним маркером у діагностиці і моніторингу ефективності лікування бактерійної пневмонії, інфекції сечовивідних шляхів, бактерійного менінгіту, гастроентериту [5]. Досліди [6] показали, що в хворих на аденовірусну інфекцію динаміка концентрації СРБ у крові (за відсутності повторної бактерійної інфекції) була подібна до запальної реакції на бактерійну інфекцію.

СРБ присвячений великий обсяг досліджень, але в доступній літературі мало даних про роль СРБ у неспецифічних захисних та імунних реакціях організму при гострих інфекційних захворюваннях і, зокрема, при ГВГ. Можливо, це пов'язано з узвичаєною думкою, що вірусна інфекція незначно впливає на рівень СРБ, а його ефекти виявляються тільки при появі супутньої бактерійної інфекції або імунокомплексної патології. Залишається неясним, чи пов'язаний синтез СРБ з прогресуванням ГВГ.

В якості лабораторних маркерів при патології печінки в цілому підходять майже всі сполуки, що або метаболізуються, або синтезуються і депонуються в печінкових клітинах. Вважають, що визначення вмісту α 1-АТ, ЦП, α 1-КГП доцільні для діагностики хронічних ушкоджень печінки [7]. При цьому припускається зниження вмісту цих білків у

сироватці крові. Проте варто врахувати, що ці білки належать до позитивних білків гострої фази і концентрація їх зростає при гострому запаленні.

За даними деяких авторів, ясно проглядається прогностична роль $\alpha 1$ -АТ при гепатоцелюлярній карциномі, коли рівень цього білка знижувався на відміну від ГВГ [8]. За іншими даними [9], ризик розвитку цирозу і гепатоцелюлярної карциноми не залежить від наявності в анамнезі гепатиту В або С, а пов'язаний з дефіцитом $\alpha 1$ -АТ. Також вважають, що гетерозиготні $\alpha 1$ -АТ-дефіцит-зв'язані цирози є чинником ризику для розвитку гепатоцелюлярної карциноми [10]. Отже, динаміка змін концентрації в крові $\alpha 1$ -АТ з урахуванням клініко-анамнестичних і біохімічних даних у хворих на ГВГ, на наш погляд, може бути цінним маркером, що дозволяє оцінити яскравість запальної реакції в період розпаду хвороби, а також відбивати можливість розвитку затяжного перебігу і/або хронізації в період реконвалесценції.

Загальновідомо, що ЦП відіграє ключову роль у розподілі, транспорті та гомеостазі міді. ЦП виконує також ряд важливих і взаємозалежних фізіологічних функцій, найважливішою з яких є оксидазна [11]. Останні дані говорять, що цей білок може виявляти прооксидантну активність і викликати окисну зміну ліпопротеїнів низької щільності [12]. Таким чином, ЦП може розглядатися як активний учасник і регулятор вільнорадикальних процесів.

Отримані на сьогодні дані переконливо підтверджують модулювальну дію ЦП на фагоцитуючу активність моноцитів і нейтрофілів, причому ступінь і спрямованість цього впливу залежать від стану імунного статусу організму, яскравості імунного запалення [13]. Дефіцит ЦП змінює гострофазну білкову відповідь на вірусну інфекцію і може впливати на реактивність лімфоцитів [14]. Раніше отримані експериментальні дані щодо ролі ЦП як неспецифічного чинника вірусного імунітету говорять про пригнічення церулоплазміном вірусної реплікації, активації синтезу противірусної популяції, багатой дефектними частками, і про прямий модулювальний вплив на імунну реакцію організму [15].

Фізіологічна роль $\alpha 1$ -КГП, як і інших гострофазних білків, залишається до кінця неясною. $\alpha 1$ -КГП функціонує як імуномодулятор, має превентивну захисну дію при грамнегативних інфекційних хворобах [16]. Є експериментальні дані про прогностичне значення $\alpha 1$ -КГП при септичному шоку [17]. Безумовно, серед позитивних БГФ $\alpha 1$ -КГП привабливий для з'ясування його ролі в гострофазній реакції при жовтяничних формах ГВГ.

Виходячи з викладеного, метою дослідження було визначення змін вмісту в крові позитивних БГФ – СРБ, $\alpha 1$ -АТ, $\alpha 1$ -КГП і ЦП при жовтяницях у хворих на ГГА, ГГВ і хворих із ЗХП, а також з'ясування їх ролі в діагностиці і прогнозі захворювання. Можливість прогнозувати характер патологічного процесу у хворого в перші дні жовтяниці має принципове значення у зв'язку з необхідністю диференційованого підходу до патогенетичної терапії. До того ж на початкових етапах хвороби буває досить складно диференціювати жовтяниці інфекційного генезу від інших, пов'язаних із загостренням хронічних холецистопанкреатитів, коли анамнез і біохімічні показники не завжди чітко дозволяють сформувати діагностичне судження, а виконання імунологічних аналізів потребує певного часу.

Матеріали і методи

Усього під нашим спостереженням перебувало 55 хворих 1-го і 2-го інфекційних відділень 7-ї міської лікарні м. Сімферополя, з них 26 хворих на ГГА, 18 – на ГГВ і 11 – із ЗХП; віком 18-55 років, 31 чоловік і 24 жінки. Середній вік хворих із ЗХП був дещо вищим – (45 ± 10) років порівняно з хворими на ГВГ (37 ± 18) . У всіх пацієнтів хвороба мала середній ступінь тяжкості. Оцінювали також холестатичний і цитолітичний синдроми за клінічними і деякими лабораторними показниками – білірубін, АлАТ та ін. У групах порівняння хворі за статтю були розподілені рівномірно. Контролем служили практично здорові люди віком від 18 до 55 років (17 осіб). Етіологічну ідентифікацію типу ВГ проводили серологічними методами – ІФА, РОПГА. Для ІФА використовували тест-системи НВО «Діагностичні системи» (м. Н. Новгород, Росія) і «Векоген-А» ЗАО «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія). Для обліку результатів ІФА використовували ІФА-аналізатор «ОЕП» Московського НПО «Оптико-електронні прилади» при довжині хвилі 450 і 592 нм. Для реакції оберненої пасивної гемаглютинації використовували набір НВО «Діагностичні системи» (м. Н. Новгород).

Визначення вмісту гострофазних білків у сироватці крові в динаміці захворювання (гострий період, розпал, рання реконвалесценція) проводили так: СРБ – методом радіальної імунодифузії за Манчіні [18], ЦП, $\alpha 1$ -АТ і $\alpha 1$ -КГП – методом ракетного імуноелектрофорезу за Лореллом [19]. Специфічні антитіла до електрофоретично чистих препаратів СРБ, $\alpha 1$ -АТ, $\alpha 1$ -КГП, ЦП надані відділом молекулярної генетики НДІ ІЕМ РАМН (С. Петербург, Росія). В якості стандартів використовували чисті препарати цих білків. Вимірювали також вміст ЦП у сироватці крові ензиматичним методом. Для математичного опрацювання досліджуваних даних використовували методи описової статистики, Т-критерій Стюдента для парних порівнянь і деякі методи непараметричної статистики.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження показали (табл. 1), що вміст СРБ у крові хворих на ГВГ збільшується в гострому періоді в 10-15 разів, при ЗХП – у 15-20 разів. У розпал захворювання в групах хворих на ГВГ на тлі підвищення загального білірубину – при ГГА (127,5±43,6), при ГГВ (164,3±71,5) мкмоль/л і АлАТ – при ГГА (4,6±1,5), при ГГВ (5,1±1,8) мккат/л рівень СРБ у крові значно знижувався, але залишався помітно вище норми. У групі хворих із ЗХП також відзначали зниження вмісту СРБ у крові, але на фоні невеликого підвищення білірубину – (115,3±52,2) мкмоль/л і АлАТ – (3,4±1,1) мккат/л, що, мабуть, зумовлено присутністю бактерійного агента в патогенезі ЗХП.

Слід зазначити, що більшість хворих у всіх групах виписувалася зі стаціонару в період ранньої реконвалесценції, коли наставало клінічне видужання і зниження ряду біохімічних показників: білірубін – до (19,5±4,2) мкмоль/л, АлАТ – до (0,9±0,3) мккат/л. У цей період вміст СРБ у групі хворих на ГГА і з ЗХП

наближався до норми, у той час як при ГГВ залишався значно вищим від рівня у здорових людей. При цьому час перебування в стаціонарі хворих на ГГВ був найтривалішим. Мабуть, у хворих на ГГВ, незважаючи на клінічне видужання, зберігаються запальні явища в печінці на досить високому рівні.

Нашу увагу привернув той факт, що всупереч очікуванню, середні значення рівня СРБ при ГГВ виявилися дещо нижчими, ніж при ГГА, у розпал захворювання, коли в крові відзначали найвищі показники білірубину й АлАТ (табл. 1). Тому ми розділили групи хворих на ГВГ відповідно до максимальних і мінімальних значень СРБ у цьому періоді захворювання (табл. 2).

У групі хворих на ГГА і ГГВ, в яких у період розпалу хвороби і максимальних значень біохімічних показників, що свідчили про синдром цитолізу і холестазу, відзначено більш низький рівень СРБ, клінічне одужання і нормалізація біохімічних показників наставали пізніше. Можливо, прогресуючі форми гепатиту характеризуються своєрідністю адаптаційних реакцій, їх неспроможністю і висна-

Таблиця 1

Зміна вмісту деяких позитивних БГФ у крові хворих на ГВГ у динаміці недуги (M±m)

Показник	Здорові особи n=17)	Період	ГГА (n=26)	ГГВ (n=18)	ЗХП (n=11)
СРБ (мг/100 мл)	1,0±0,4	1	11,3±4,5**	15,6±3,8**	28,5±9,4**
		2	8,6±2,5**	7,4±3,1**	10,9±3,6**
		3	2,4±1,7	5,3±1,4*	1,5±0,6
ЦП (мг/100 мл)	35,42±9,65	1	74,38±8,94**	82,47±9,12**	53,26±12,68
		2	76,92±10,14**	79,70±11,03**	45,72±10,95
		3	41,5±6,86	46,82±7,94	37,28±8,16
ЦП/оксидазна активність	1,0	1	1,35	1,25	1,22
		2	1,21	1,16	1,70
		3	1,03	1,09	1,10
α1-АТ (мг/100 мл)	195,56±34,80	1	394,12±38,42**	412,68±39,46**	417,24±58,92**
		2	412,68±41,17**	448,12±43,63**	294,78±47,32
		3	276,89±37,54	355,78±34,78**	223,45±52,68
α1-КГП (мг/100 мл)	85,62±31,53	1	93,62±22,58	71,46±15,37	102,35±22,16
		2	112,34±18,44*	74,52±10,85	110,28±18,35
		3	73,68±8,52	76,48±9,82	88,31±14,28

Примітки: 1 – при госпіталізації; 2 – розпал хвороби; 3 – рання реконвалесценція; * – достовірність різниці порівняно з нормою (P<0,05), ** – P<0,001.

Таблиця 2

Середня тривалість перебування у стаціонарі хворих на ГГА і ГГВ залежно від мінімальних і максимальних значень СРБ у крові (M±m)

Показник	ГГА		ГГВ	
Рівень СРБ у крові в розпал недуги (мг/100 мл)	min (n=11)	max (n=15)	min (n=8)	max (n=10)
Ліжко-дні	19,8	14,5	43,4	32,6

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

женням резервних можливостей печінки та організму в цілому. До того ж в умовах дефіциту СРБ порушується диференціювання як макрофагів, так і Т-клітин, що може призводити до дисрегуляції індукції імунної відповіді, що, в свою чергу, може негативно відобразитися на перебігу ГВГ і сприяти розвитку декомпенсації і хронізації процесу.

Дослідження динаміки інших гострофазних білків показало (табл. 1), що при ГГА і ГГВ вміст ЦП у крові, підвищуючись у 2 рази в гострому періоді, залишається на тому ж рівні в розпал захворювання. У період реконвалесценції рівень ЦП знижується, не досягаючи нормальних значень. У той же час оксидазна активність ЦП знижується в період реконвалесценції майже до нормальних величин. Коефіцієнт ЦП/оксидазна активність при всіх типах ВГ в динаміці хвороби достовірно перевищує нормальні величини, що свідчить про синтез ЦП з низькою оксидазною активністю.

Вміст у крові $\alpha 1$ -АТ, збільшуючись в 2-2,5 рази на початку гострого періоду, ще більше зростає в розпал захворювання і залишається суттєво вищим за норму в період реконвалесценції при обох типах гепатиту.

Враховуючи те, що досліджувані білки гострої фази не тільки відіграють велику роль у загальному імунореактивному неспецифічному захисті, але й створюють певні умови для специфічної імунної відповіді, ми вважали за доцільне розглянути, поряд з абсолютними значеннями БГФ, також їх співвідношення, тим більше що на абсолютні значення БГФ можуть впливати різні фактори (зневоднення, інфузійна терапія, висота гарячки тощо).

Виявили найвище співвідношення СРБ/ЦП при госпіталізації у хворих із ЗХП, тобто воно перевищувало норму в 2 рази і було в 3 рази вище, ніж у групах хворих на ГВГ, а співвідношення СРБ/ $\alpha 1$ -АТ – в 13 і 2 рази відповідно.

Для хворих на ГГА при госпіталізації характерні найнижчі значення співвідношень СРБ/ $\alpha 1$ -АТ і СРБ/ $\alpha 1$ -КГП порівняно з хворими на ГГВ і ЗХП – відповідно в 2 і більше разів нижче. Для хворих на ГГВ характерні найвищі значення співвідношень ЦП/ $\alpha 1$ -КГП при госпіталізації і $\alpha 1$ -АТ/ $\alpha 1$ -КГП у розпал хвороби, що перевищувало рівень цих співвідношень у хворих на ГГА і ЗХП в 1,5 і 2 рази відповідно.

Використання тетрахоричного коефіцієнта кореляції між етіологією захворювання, рівнем коефіцієнтів СРБ/ЦП, ЦП/ $\alpha 1$ -КГП при госпіталізації і $\alpha 1$ -АТ/ $\alpha 1$ -КГП у розпал хвороби дозволило за значенням цього коефіцієнта прогнозувати етіологічну причину виникнення жовтяниці та інтоксикацій-

ного синдрому до 80 % випадків. Так, якщо в гострому періоді СРБ/ЦП вищий 0,4 або СРБ/ $\alpha 1$ -АТ – вищий 0,05, можна в 78 % випадків стверджувати, що у хворого є ЗХП. При госпіталізації хворих, в яких СРБ/ $\alpha 1$ -КГП < 0,18, можна в 71 % думати про ГГА, а ЦП/ $\alpha 1$ -КГП > 0,9 і/або $\alpha 1$ -АТ/ $\alpha 1$ -КГП > 5,2 при госпіталізації і в розпал хвороби дозволяють в 76 % випадків прогнозувати, що у хворого є ГГВ.

Таким чином, можна стверджувати, що діагностичне значення мають не тільки і не стільки абсолютні значення ряду БГФ, а величина їх співвідношення. Даний підхід у дослідженні дає можливість зрозуміти не тільки причину і патогенез жовтяниці та інтоксикації, але й прогнозувати перебіг недуги, а також оцінювати ефективність лікування. Все це диктує необхідність продовження досліджень у цьому напрямку.

Висновки

1. У хворих на ГГА і ГГВ вміст СРБ у сироватці крові збільшується в 10-15 разів, причому меншою мірою, ніж при ЗХП, яке супроводжується підвищенням цього показника в 15-20 разів.
2. Вміст СРБ, ЦП і $\alpha 1$ -АТ у крові хворих на ГГВ вищий, ніж у хворих на ГГА при госпіталізації і в період ранньої реконвалесценції.
3. У період розпалу захворювання вміст СРБ і $\alpha 1$ -КГП вищий при ГГА, ніж при ГГВ.
4. У хворих на ГГА і ГГВ з мінімальними значеннями СРБ в період розпалу захворювання клінічне одужання і нормалізація біохімічних лабораторних показників наставали пізніше, ніж у хворих з максимальними показниками СРБ.
5. Зміни в крові ЦП і $\alpha 1$ -АТ адекватно відображають динаміку морфофункціональних проявів гострого вірусного гепатиту і, відтак, можуть бути корисні як показники порушення і відновлення функції печінкових клітин, для моніторингу перебігу і прогнозу хвороби.
6. У хворих на ГВГ і ЗХП середнього ступеня тяжкості величини співвідношень позитивних БГФ суттєво розрізняються. Грунтуючись на різниці у величині співвідношень вказаних БГФ у 3/4 випадків можна припустити етіологію жовтяниці.

Література

1. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестн. Рос. АМН. – 1999. – № 5. – С. 28-32.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2. Cecilian F., Giordano A., Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins (Review) // *Protein Pept. Lett.* – 2002. – V. 9, N 3. – P. 211-223.
3. McGuire W., D'Alessandro U., Olaleye B.O. et al. C-reactive protein and haptoglobin in evaluation of a community-based malaria control programme // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1996. – V. 90, N 1. – P. 10-14.
4. Shima M., Nakao K., Kato Y. et al. Comparative study of C-reactive protein in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C // *Tohoku J. Exp. Med.* – 1996. – V. 178, N 3. – P. 287-297.
5. 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.
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. Возианова Ж.И., Шкурба А.В., Печенка А.М. Сравнительное диагностическое значение биохимических показателей для раннего распознавания фульминантной формы вирусных гепатитов // *Лаб. диагностика.* – 2002. – № 2. – С. 3-8.
8. Pirisi M., Bartoli E., Vitulli D. Prognostic value of serum alpha-1-antitrypsin in hepatocellular carcinoma // *Eur. J. Cancer.* – 1996. – V. 32, N 2. – P. 221-225.
9. Elzouki A.N., Eriksson S. Risk of hepatobiliary disease in adults with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ): is chronic viral hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – V. 8, N 10. – P. 989-994.
10. Probst A., Vogel W., Braunsteiner H. et al. Prevalence of hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency // *J. Hepatol.* – 1994. – V. 21, N 6. – P. 1006-1011.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Arthington J.D., Corah L.R., Blecha F. The effect of molybdenum-induced copper deficiency on acute-phase protein concentrations, superoxide dismutase activity, leukocyte numbers, and lymphocyte proliferation in beef heifers inoculated with bovine herpesvirus-1 // *J. Anim. Sci.* – 1996. – V. 74, N 1. – P. 211-217.
15. Samuel I., Tomas E. Relationships between ceruloplasmin and viral immunity // *Virologie.* – 1982. – V. 33, N 1. – P. 63-72.
16. Hocsepied 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.
17. 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.
18. 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.
19. Аксельсен Н., Крель Й., Бееке Б. Руководство по количественному иммуноэлектрофорезу. Методы и применение. – М.: Мир, 1977. – 216 с.
20. Асельдерова А.Ш. Иммунопротективный эффект церулоплазмينا в остром периоде у больных, перенесших критические состояния различного генеза // *Анестезиология и реаниматология.* – 1992. – № 2. – С. 43-45.

THE CONTENT OF THE POSITIVE ACUTE PHASE PROTEINS IN BLOOD OF PATIENTS WITH ACUTE VIRAL HEPATITIS AND EXACERBATIONS OF CHOLECYSTOPANCREATITIS

M.A. Andreychyn, I.Z. Karimov

SUMMARY. The content of some positive protein acute phase proteins (APP) – C-reactive protein (CRP), ceruloplasmin (CP), α 1-antitrypsin (α 1-AT) and α 1-acidic glycoprotein (α 1-AGP) in blood serum of 55 patients with acute virus hepatitis (AVH) A, B (AVHA – 26, AVHB – 18) and with exacerbation of cholecystopancreatitis (ECP – 11) in dynamics of disease has been investigated.

It is shown, that the CRP content in blood of the patients with AVH increases in 10-15 times, moreover, in a lesser degree than at the patients with ECP; content of CRP, CP, α 1-AT at the patients with AVHB is higher than at the patients with AVHA; Monitoring of the changes of CP and α 1-AT concentration can be useful for evaluation of current and prognosis of disease illness; a difference in ratio of APP at the patients with AVH and ECP testify to imbalance of the last and allow to assume the jaundice aetiology at 75 % cases.

Ю.О. Рандюк, І.С. Давиденко

**ВПЛИВ БЕЗСИМПТОМНИХ ФОРМ НВ-ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ
НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ПЛАЦЕНТИ**

Буковинська державна медична академія

Вивчено морфологічні зміни в 62 плацентах при безсимптомному перебігу НВ-вірусної інфекції. Безсимптомний перебіг НВ-вірусної інфекції тривалістю до 6 міс. спричинює у плацентах переважно компенсаторні реакції з боку плодових кровоносних судин хоріальних ворсин. Хронічний безсимптомний перебіг НВ-вірусної інфекції без реплікативної активності НВV зумовлює як компенсаторні реакції з боку плодових кровоносних судин хоріальних ворсин, так і морфологічні порушення материнського кровотоку в плаценті, а також зростання частоти різних неспецифічних запальних процесів у плацентарній тканині. Хронічний безсимптомний перебіг НВ-вірусної інфекції з реплікативною активністю НВV супроводжується зниженням рівня компенсаторних реакцій, високою частотою порушень материнського кровотоку в плаценті і запалення. Особливо помітною є контрастно висока частота випадків склерозу ворсин.

НВ-вірусна інфекція – патологія, яка характеризується поліморфізмом клінічної картини, високим рівнем захворюваності та значною поширеністю. Незважаючи на те, що за останнє десятиліття досягнуто значних успіхів у профілактиці гепатитів з парентеральним механізмом передачі, ця інфекція залишається однією з найвагоміших проблем сучасної медицини.

На сьогодні у світі нараховується 350 млн осіб з хронічною НВ-вірусною інфекцією [1], кожного року НВV первинно інфікується близько 50 млн осіб. Україна характеризується помірною частотою зараження населення НВV, проте, за даними останніх епідеміологічних досліджень, справжній рівень захворюваності значно перевищує показники офіційної статистики [2]. Особливістю епідемічного процесу НВ-вірусної інфекції в Україні є те, що з введенням у дію в 1989 р. програми боротьби з розповсюдженням ВІЛ-інфекції, яка передбачає заходи, спрямовані на запобігання інфікуванню при виконанні медичних парентеральних маніпуляцій, відбулася зміна структури шляхів і

факторів зараження НВV. На сучасному етапі переважаючими шляхами інфікування (окрім зараження ін'єкційних наркоманів) є статевий, парентеральний при виконанні медичних діагностичних маніпуляцій, які не передбачають ушкодження шкіри та слизових оболонок, а також набуває ваги інфікування в побуті та при виконанні косметичних маніпуляцій [2-4]. Інфікувальна доза збудника при цих шляхах передачі незначна, тому, як правило, призводить до розвитку субклінічних і легких безжовтяничних форм гострого гепатиту В, які рідко діагностуються, проте схильні до хронізації патологічного процесу [4]. Зважаючи на те, що первинне інфікування НВV більш ніж у 70 % випадків відбувається у віці 15-29 років [2], переважно вище наведеними шляхами, жінки репродуктивного віку, в тому числі і вагітні, становлять групу ризику з розвитку у них безсимптомних і легких форм гострого гепатиту В з наступною його хронізацією. Хоча у більшості пацієнтів з хронічною НВ-вірусною інфекцією і не виникають клінічні прояви, що характерні для хронічного гепатиту В, проте у 60 % з них виявляються імунологічні, біохімічні та морфологічні ознаки гепатиту [3], а в 15-40 % у різні періоди життя виникають тяжкі порушення функцій печінки [1]. Доведено, що НВV уражує не лише печінку, але й інші органи та системи. Стосовно плаценти в літературі немає єдиної думки щодо морфологічних змін у ній. Так, є дані про очевидний негативний вплив НВV на структуру та функції плаценти [5-8], причому різні автори описують різний характер морфологічних змін. У той же час [9] навіть при жовтяничних формах гепатиту, крім посиленого відкладання білірубину у плаценті, не виявляли в ній суттєвих морфологічних змін. Щоправда, такий висновок ґрунтується на невеликій кількості матеріалу. Враховуючи розбіжності у даних різних авторів, виникає доцільність поглибленого пошуку диференційованих підходів до оцінки морфологічних змін плаценти, які б дозволили прийти до достовірних висновків про патологію цього складного за реакціями органу [10, 11].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою роботи було дослідження впливу безсимптомних форм HB-вірусної інфекції на гістоморфологію плаценти залежно від тривалості патологічного процесу та реплікативної активності HBV.

Матеріали і методи

За період 2001-2003 рр. під нашим спостереженням перебували 62 вагітні з безсимптомним перебігом HB-вірусної інфекції. У всіх пацієнток вагітність завершилася пологам на 38-40-му тижні. Верифікацію діагнозу проводили на основі даних імуноферментного аналізу сироватки крові на маркери HBV та антитіла до них.

У 1-у групу входила 21 пацієнтка з безсимптомним перебігом HB-вірусної інфекції тривалістю до 6 міс. Діагноз сумніву не викликав, так як у цю групу включалися лише ті випадки первинного інфікування HBV, у динаміці спостереження за якими упродовж 1-6 місяців відбувалася елімінація HBsAg, а з часом з'являлися анти-HBs.

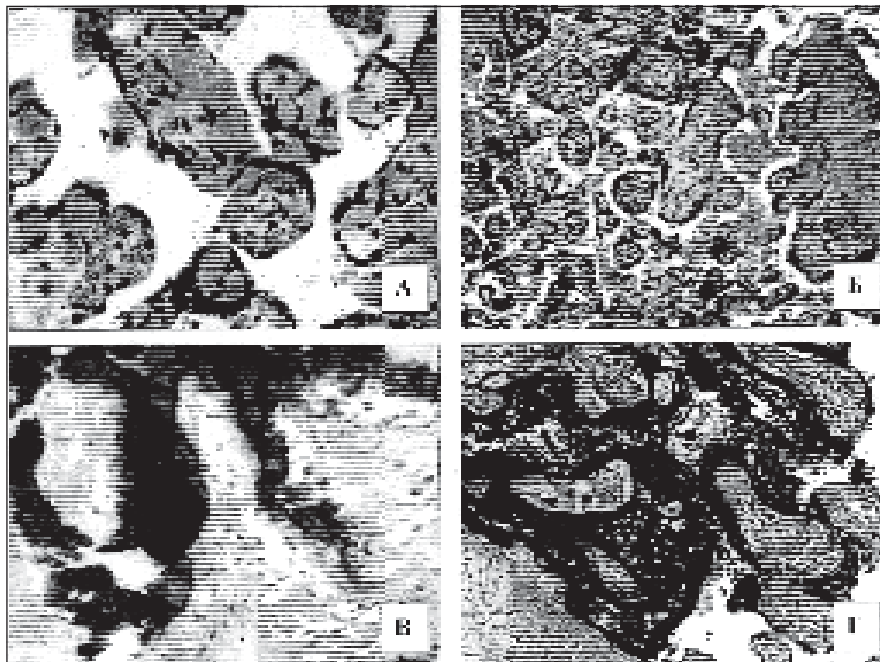
У 41 пацієнтки діагностовано хронічний безсимптомний перебіг HB-вірусної інфекції, при цьому HBsAg у сироватці крові визначався впродовж 6 і більше місяців, визначалися анти-HBc IgG

чи їх поєднання з анти-HBe IgG. З них у 30 пацієнток маркери реплікативної активності HBV не визначалися (2-а група), а в 11 пацієнток були наявні ознаки реплікативної активності HBV: у всіх випадках знаходили анти-HBc IgM, у 3 – HBeAg (3-я група).

З метою гістологічного дослідження шматочки плаценти впродовж 48 год фіксували у 10 % нейтральному забуференому розчині формаліну, потім після зневоднення заливали у парафін. На санному мікротомі виконували гістологічні зрізи товщиною 5-6 мкм. З оглядовою метою застосовували забарвлення гематоксиліном і еозином, а для оцінки фібрину та колагенових волокон використали методику забарвлення хромотропом 2Б – світловим зеленим SF [12].

Результати досліджень та їх обговорення

При мікроскопічному дослідженні плацент спостерігали різноманітні морфологічні зміни, серед яких найчастіше відзначалися гіперемія та ангіоматоз (збільшення кількості кровоносних судин) ворсин, поширені стази в інтервільозних просторах, кальциноз, посилене відкладання міжворсинкового фібриноїду та склероз ворсин (мал. 1).



Мал. 1. Гістоморфологічні зміни у плацентах породіль при безсимптомному перебігу HB-вірусної інфекції залежно від її тривалості та реплікативної активності HBV: а) випадок поєднання гіперемії та ангіоматозу в термінальних ворсинах (перша група дослідження, забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 140$); б) поширені стази в інтервільозних просторах (друга група дослідження, забарвлення гематоксиліном і еозином $\times 56$); в) масивні кальцифікати (найтемніші ділянки зображення) в тканині плаценти (друга група дослідження, забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 140$); г) значні відкладання інтервільозного фібриноїду (найтемніші ділянки зображення) у поєднанні зі склерозом ворсин (третя група дослідження, забарвлення хромотропом 2Б – світловим зеленим SF, $\times 56$).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

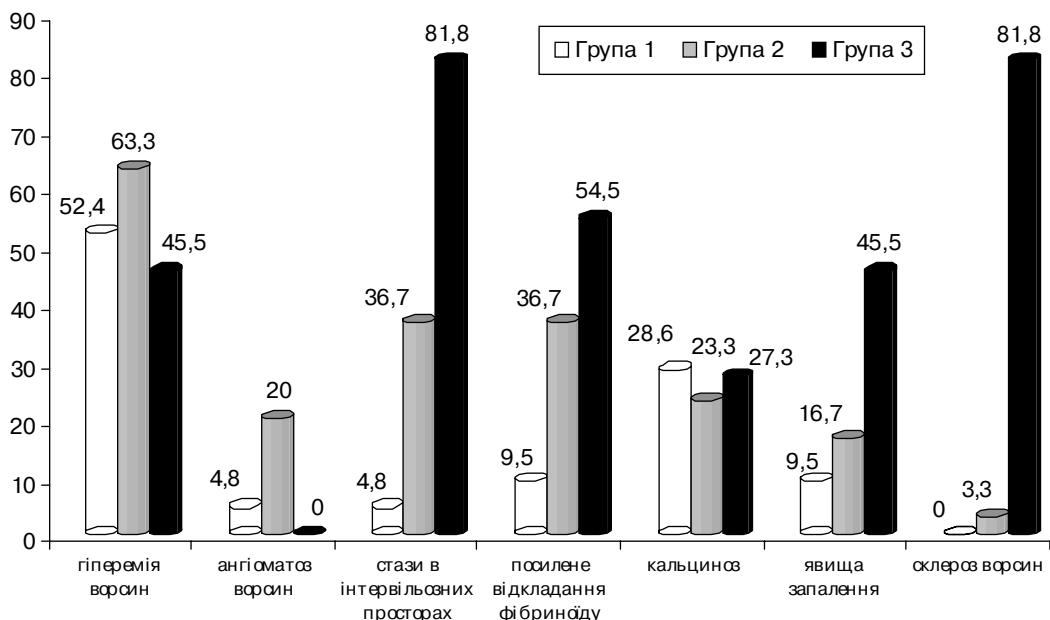
Також мали місце ознаки гострого чи хронічного запалення в хоріальних оболонках, децидуальній тканині, іноді у ворсинах. Однак різноманітність проявів запалення розцінювалась нами не як відповідь на безпосередню дію HBV чи його антигенів, а як неспецифічна реакція, що виникала на фоні пригнічення імунної відповіді та зниження резистентності організму вагітної і зумовлювалася іншими чинниками. Ендоваскуліт, який описували як характерну ознаку ураження плаценти при різних вірусних гепатитах [8], нами був зафіксований лише в одному випадку.

Для порівняння в кожній групі визначали процент виявлення певних морфологічних змін серед усіх випадків. Результати такого порівняння наведено на діаграмі (мал. 2).

Показники першої групи – гіперемія та ангіоматоз ворсин, які можна віднести до компенсаторних реакцій, відповідали середньому рівню їх виявлення у популяції (52,4 та 4,8 % відповідно) у 2003 р. (мал. 2) (за звітними даними обласного дитячого патологоанатомічного бюро). Стази в інтервільозних просторах і посилене відкладання інтервільозного фібриноїду, які характеризують порушення циркуляції материнської крові в плаценті, також спостерігалися з частотою, характерною для середнього рівня у бу-

ковинській популяції – 4,8 та 9,5 % відповідно. Дещо частіше діагностувався кальциноз (28,6 %) порівняно з популяційним рівнем, де частота його складала 21,0 %. [8]. Необхідно зазначити, що ознаки різних видів запалення траплялися з частотою, яка майже не відрізнялася від популяційної у 2003 р. (9,5 %). Очевидних форм склерозу ворсин у першій групі дослідження не зафіксовано в жодному випадку, тоді як у популяції частота цієї патології складала 3,6 %. Таким чином, у першій групі дослідження спостерігалось зростання частоти випадків з ознаками напруження компенсаторних судинних реакцій плаценти порівняно з популяційним рівнем.

У 2-й групі частота випадків напруження компенсаторних судинних реакцій плаценти була ще більшою, але водночас спостерігалось і різке збільшення частоти ознак порушень кровообігу в інтервільозних просторах. Частота кальцинозу (23,3 %) лише трохи перевищувала популяційну. Майже вдвічі частіше виявлялось запалення плаценти (16,7 %), а в одному випадку (3,3 %) зафіксовано склероз хоріальних ворсин. Вказані зміни свідчать про ще більше, порівняно з першою групою, напруження компенсаторних реакцій у плаценті і, поряд з цим, значне зростання частоти випадків з морфологічними ознаками порушеного материнсь-



Мал. 2. Частота випадків різних варіантів гістоморфологічних змін у плаценті при безсимптомному перебігу HB-вірусної інфекції у групах дослідження (1-а група – безсимптомний перебіг HB-вірусної інфекції тривалістю до 6 міс. (n=21), 2-а група – хронічний безсимптомний перебіг HB-вірусної інфекції, з відсутністю реплікативної активності HBV (n=30), 3-я група – хронічний безсимптомний перебіг HB-вірусної інфекції з реплікативною активністю HBV (n=11).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кого кровообігу в плаценті та ознаками зниження її резистентності до флогогенних агентів.

У 3-й групі дослідження, на відміну від 1-ї та 2-ї, частота судинних компенсаторних реакцій була значно нижчою, тоді як ознаки порушення циркуляції материнської крові в плацентах виявлялися частіше. У цій групі також різко зростала частота випадків запалення (45,5 %) та ознак склерозу ворсин (81,8 %). Частота кальцинозу (27,3 %) суттєво не відрізнялася від 1-ї групи.

У цілому, характеризуючи морфологічні зміни в плацентах з точки зору плацентарної недостатності, можна констатувати, що у 1-й групі дослідження частота хронічної плацентарної недостатності складала 47,6 %, причому в усіх випадках реєструвалася компенсована її форма, у 2-й групі хронічна плацентарна недостатність траплялася у 50,0 %, причому у 43,3 % відмічалася її субкомпенсована форма і лише в 6,7 % – компенсована, у 3-й групі частота хронічної плацентарної недостатності була найвищою (81,8 %), причому повністю компенсованих форм не зареєстрували, а субкомпенсовані та декомпенсовані форми виявляли з частотою 36,3 та 45,5 % відповідно.

Висновки

1. Безсимптомна НВ-вірусна інфекція тривалістю до 6 міс. спричиняє в плацентах, в основному, компенсаторні реакції з боку плодових кровоносних судин хоріальних ворсин.

2. Безсимптомна хронічна НВ-вірусна інфекція з відсутністю реплікативної активності HBV зумовлює як компенсаторні реакції з боку плодових кровоносних судин, так і порушення материнського кровообігу в плаценті, а також зростання частоти різних неспецифічних запальних процесів у плацентарній тканині.

3. Безсимптомна хронічна НВ-вірусна інфекція з ознаками реплікативної активності HBV супроводжується зниженням рівня компенсаторних реакцій плодових судин, високою частотою порушень материнського кровообігу та запальних процесів у плаценті і особливо високою частотою випадків склерозу ворсин.

Література

1. Лок А.С.Ф., Мак Махон Б.Дж. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 164-193.

2. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А. та ін. Епідеміологічна характеристика гепатиту В в Україні і шляхи підвищення його профілактики // Керовані інфекції: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (14-15.05.2003 р., Івано-Франківськ). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 64-65.

3. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А. и др. Вопросы эпидемиологии и профилактики гепатита В в Украине // Сучасні інфекції. – 2000. – № 4. – С. 117-123.

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

5. Олійник Н.Н. Клініко-морфологічна та функціональна характеристика фетоплацентарного комплексу у вагітних з гострим вірусним гепатитом В // Вісник СумДУ. – 2001. – № 12 (33). – С. 82-86.

6. Рандюк Ю.О. Гістопатологія плаценти при поєднанні HBsAg-носійства та анемії вагітних // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 108-110.

7. Wang J., Zhu Q. Infection of the fetus with hepatitis B e antigen via the placenta // Lancet. – 2000. – V. 355. – P. 989.

8. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений): Практическое руководство. – СПб.: Элби СПб. – 2002. – 352 с.

9. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the human placenta. - 4th ed. – New York: Springer, 2000. – 948 p.

10. Gersell D.J., Kraus F.T. Diseases of the placenta: in Blaustein's pathology of the female genital tract. – New York: Springer, 2002. – P. 1103-1191.

11. Kraus F.T. Perinatal pathology, the placenta and litigation // Human pathology. – 2003. – V. 34, N 6. – P. 517-520.

12. Давиденко І.С. Модифікація гістохімічної методики фарбування фібрину та колагенових волокон у плаценті // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 147-150.

INFLUENCE OF THE LATENT COURSE OF HB-VIRUS INFECTION ON THE MORPHOLOGICAL STATE OF PLACENTA

Yu.O. Randiuk, I.S. Davydenko

SUMMARY. The morphological modifications in 62 placentas are investigated at the latent course of HB virus infection. Basing on the researches the following conclusions are made. The latent course of HB-virus infection by duration to 6 months causes mainly compensatory responses from the vessels of the chorionic villi in placentas. The chronic latent infection without replicative activity of HB-virus stipulates both the compensatory reactions of the vessels of the chorionic villi and morphological violations of maternal bloodstream in placenta, and

also increasing of frequency of various nonspecific inflammatory processes in placental tissue. The chronic latent infection with replicative activity of HB-virus is accompanied by decreasing of a level

of compensatory responses, high frequency of maternal bloodstream violations in placenta and inflammation. Especially noticeable is the contrastly high frequency of villi sclerosis cases.

© Колектив авторів, 2004
УДК 616.36-002-988-053.6/.2:574

Е.Я. Халілов, А.В. Бобришова, О.С. Черняєва, І.Ю. Маслова, Л.І. Прокудіна, А.Е. Читакова

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ГЕПАТИТУ А У ДІТЕЙ, ЯКІ ТРИВАЛИЙ ЧАС МЕШКАЛИ В ЕКОЛОГІЧНО НЕСПРИЯТЛИВИХ УМОВАХ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Під спостереженням перебувало 95 дітей, хворих на гепатит А (ГА). Проведені дослідження показали, що перебіг ГА у дітей, які тривалий час мешкали в екологічно несприятливих умовах, відрізняється значною своєрідністю і характеризується, перш за все, тим, що клінічна картина ГА у них була яскравішою, представлена більшою мірою середньотяжкими, нерідко рецидивними формами хвороби із затяжною реконвалесценцією.

Відомо, що забруднення довкілля різноманітними ксенобіотиками викликає негативні зрушення в екології. Антропогенні забруднювачі природи є особливою небезпекою для здоров'я дітей, які за віковими особливостями відрізняються підвищеною чутливістю до них [1-6].

Серед них важливе місце займає проблема використання пестицидів у сільському господарстві. Їх широке застосування, поряд зі значним екологічним ефектом, супроводжується забрудненням усіх компонентів біосфери, що призвело до їх колосального розповсюдження на Землі: пестициди типу ДДТ та диоксини виявлені навіть у кригах Антарктиди та у тканинах пінгвінів [1, 2, 4].

Згідно із сучасними уявленнями, гепатит А (ГА) – доброякісне, з циклічним перебігом захворювання, яке найчастіше діагностується у дітей, підлітків та осіб молодого віку.

За останні роки різко зросла міграція до Криму населення з різних регіонів Середньої Азії. Попередні спостереження за дітьми, хворими на ГА, що приїхали з цих регіонів, показали, що він час-

то перебігає у них з рядом особливостей. Вони стосуються насамперед тяжкості процесу, зумовленою значною жовтяницею, суттєвим збільшенням розмірів печінки і селезінки, зрушеннями у ферментемії та часто затяжним перебігом. Певно, причиною таких проявів є той факт, що більшість таких дітей переїхали до Криму з регіонів з інтенсивним застосуванням пестицидів, що використовуються при вирощуванні бавовни.

У зв'язку з цим, метою роботи є детальний аналіз клінічного перебігу гострого ГА у дітей, що прибули до Криму з бавовновирощувальних регіонів Середньої Азії.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 95 дітей віком від 8 до 14 років, які були у клініці з приводу ГА.

ГА діагностували шляхом визначення у сироватці крові анти-HAV IgM методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-системи фірми СП ДІА плюс. Для виключення гепатиту В (ГВ) та гепатиту С (ГС) у кожної дитини визначали серологічний маркерний профіль на HBsAg, HBeAg, анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc, анти-HCV (СП ДІА плюс).

Результати досліджень та їх обговорення

Діагноз ГА встановлювали при виявленні анти-HAV IgM та відсутності маркерів ГВ і ГС.

З 95 дітей, хворих на ГА, – 48 (основна група) прибули до Криму на постійне місце мешкання з регіонів Середньої Азії з високим територіальним

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

навантаженням пестицидами. 47 дітей, зіставних за віком і статтю, що народились і мешкають у Криму, склали групу порівняння.

Епідеміологічний анамнез хворих на ГА був практично однаковим в обох групах. Відомості про контакт з хворими на гепатит А в основній групі були у 38 (79,2 %) дітей, у групі порівняння – у 36 (76,6 %).

Аналіз клінічної картини ГА у дітей з групи порівняння показав, що переважали легкі форми недуги – у 34 (72,4 %). В 11 (23,4 %) випадках ГА перебігав у формі середньої тяжкості і лише у 2 (4,2 %, $P < 0,001$) хворих відзначалась тяжка форма ГА.

Перебіг ГА у більшості дітей цієї групи – 36 (76,6 %) був гострим, основні симптоми захворювання зникли протягом 25-30 діб від його початку. Залишкові явища при виписці зі стаціонару були у 12 (25,4 %) дітей, однак були виражені незначно (збільшення печінки до 1 см – у 14,9 %, гіперферментемія, яка перевищувала норму у 1,5 разу – у 6,4 % і, зрідка, поєднання цих ознак).

Підгострий перебіг ГА спостерігався у 17,0 %, затяжний – у 6,4 %. Рідкісними були і загострення (2,1 %), причому всі вони перебігали субклінічно.

Переджовтяничний період ГА у 78,8 % випадків мав гострий, позначений початок з підвищенням температури тіла вище 38 °С (у 31,9 % хворих).

Загальнотоксичні явища – в'ялість, слабкість, загальне нездужання, зниження апетиту – спостерігались у 68,1 % дітей, причому так само часто, як і диспепсичні (нудота, блювання – у 65,9 %), болі в животі (59,6 %). У 29,8 % випадків відзначались такі симптоми інтоксикації, як біль голови, запаморочення, лабільність настрою. Рідкі випорожнення не є характерними для переджовтяничного періоду ГА на відміну від катаральних явищ з боку верхніх дихальних шляхів (гіперемія слизової оболонки ротоглотки, закладеність носа, покашлювання), що були у 31,9 % дітей.

Свербіння шкіри, висипки та артралгії спостерігались при ГА надзвичайно рідко. Середня тривалість переджовтяничного періоду при ГА у наших спостереженнях склала $(5,9 \pm 0,5)$ дня.

Уявлення про особливості жовтяничного періоду ГА дає не частота симптомів, а їх яскравість і, головне, динаміка появи і розвитку. У цієї групи хворих загальнотоксичні та диспепсичні явища з початком жовтяниці швидко, протягом 1-2 днів (рідко 3-4 днів), згасали. Їх яскравість була, як правило, незначною, а середня тривалість у жовтяничному періоді не перевищувала $(2,6 \pm 0,4)$ дня. Свербіння шкіри, висипання та артралгій у жовтяничному періоді не було.

Інтенсивність жовтяниці в цілому була невелика: у 42,6 % дітей вона була слабкою, однак більше ніж у половини (57,4 %) – помірною (44,7 %) і навіть інтенсивною (12,7 %).

Динаміка розвитку та загальна тривалість жовтяниці становила: у 91,5 % дітей максимальна її яскравість спостерігалась у перші 5 днів жовтяничного періоду, причому в абсолютної більшості з них – у 1-2-й день. Наростання жовтяниці спостерігалось надто рідко (4,2 %), до того ж в усіх хворих тільки у перші 5 днів. Максимальна яскравість жовтяниці у період між 6-м та 10-м днями після її початку відзначена тільки у 6,4 % хворих. Характерним для ГА був гострий зворотний розвиток жовтяниці у більшості пацієнтів: у 42,6 % вона ліквідувалась до 10-го дня від початку жовтяничного періоду, у 53,2 % – на 11-20-й день і лише у 4,2 % – між 20-м і 30-м днями.

Отже, для дітей з групи порівняння, хворих на ГА, була характерною динаміка жовтяниці у вигляді гострого піку з максимальним підйомом у перші 2-3 дні та швидким зворотним розвитком. Середня тривалість жовтяничного періоду становила $(12,4 \pm 1,2)$ дня.

В усіх обстежених відзначалася гепатомегалія. У 76,6 % випадків спостерігалось помірне збільшення печінки (до 2-4 см з-під краю реберної дуги), більші розміри виявлені у 14,9 % дітей, а у 8,5 % збільшення печінки було мінімальним (до 1-1,5 см). Максимальне збільшення печінки так само, як і максимальна яскравість жовтяниці, відзначалися у перші 5 днів жовтяничного періоду в абсолютної більшості хворих (93,6 %). Наростання розмірів печінки у жовтяничному періоді спостерігалось рідко (21,3 %), причому в усіх хворих у межах перших 5 днів. Нормалізація розмірів печінки досягалась у 38,3 % дітей протягом 20 днів, у 46,8 % у межах 1 міс., пізніше 30-го дня – у 14,9 %.

Спленомегалія була виявлена у 17,0 % хворих цієї групи. При цьому привертає увагу незначна виразність цього симптому: у 91,5 % всіх дітей зі збільшенням селезінки вона виходила не більше ніж на 0,5-1,0 см з-під краю реберної дуги. Відзначена також загальна незначна тривалість періоду її збільшення: у 85,1 % випадків розміри селезінки нормалізувались до 10-го дня жовтяничного періоду.

При аналізі результатів біохімічних проб було виявлено, що у хворих даної групи рівень загального білірубину, досягнувши протягом перших 3-5 днів жовтяничного періоду максимуму, також швидко почав знижуватися, нормалізуючись в середньому за $(11,3 \pm 1,1)$ дня. Активність АЛАТ і

показник тимолової проби були підвищені в усіх пробах сироватки, що брались у момент госпіталізації, однак ці показники відрізнялись такою ж швидкою динамікою зворотного розвитку – $(15,1 \pm 1,5)$ і $(17,4 \pm 1,8)$ дня відповідно.

Як уже відзначалося, епідеміологічний анамнез хворих на ГА був приблизно однаковим в обох групах, що порівнювались. Однак, клінічна картина ГА у дітей, що прибули до Криму з екологічно неблагополучних регіонів Середньої Азії (основна група), відрізнялась значною своєрідністю. Так, за тяжкістю, замість абсолютного переважання легких форм і незначного відсотка тяжких, відзначено 27,1 % випадків легких форм, а у 14,6 % – тяжкі форми захворювання. В основному ж клінічна картина представлена середньотяжкими формами (58,3 %).

Перебіг ГА у даної групи хворих також був незвичайним. Гострий перебіг спостерігався у 45,8 % випадків, у той час як у групі порівняння – у 76,6 % ($P < 0,05$), а питома вага підгострих (35,4 %) і затяжних (18,8 %) форм інфекції була дуже великою.

Переджовтяничний період також перебігав інакше, ніж це вважається характерним для ГА. Майже у половини хворих (43,8 %) початок недуги був невизначеним, без зафіксованої температурної реакції. Гострий початок з підвищенням температури тіла відзначений у 56,2 % хворих цієї групи. Удвічі менше, ніж у групі порівняння, спостерігалися катаральні явища з боку верхніх дихальних шляхів (16,6 порівняно з 31,9 %, $P < 0,05$). В 1 хворої були болі у великих суглобах та в 1 дитини у переджовтяничному періоді ГА зафіксоване свербіння шкіри.

Жовтяничний період у цієї групи пацієнтів відзначений і рядом особливостей, що вважалися не притаманними для ГА. Хвилі субфебрильної температури при відсутності інтеркурентних інфекцій та інших можливих джерел, крім гепатиту, спостерігалися у 22,9 % хворих, у той час як у групі порівняння – у 8,5 % ($P < 0,05$). Шкірне свербіння турбувало 18,8 % осіб, а артралгія – 2,1 %.

Загальна тривалість інтоксикації – $(5,4 \pm 0,5)$ дня – була також у 2 рази більша, ніж при ГА у групі порівняння – $(2,6 \pm 0,4)$ дня. Симптоми інтоксикації, які в цілому для ГА не характерні, відзначені в цій групі у 20,8 % випадків.

Яскравість жовтяниці була також незвичайною: у 22,9 % дітей вона була інтенсивною, у 14,6 % вона наростала протягом перших 5-10 днів, що вважається характерним лише для ГВ. Тривалість жовтяниці була значнішою, ніж у групі порівняння: нормалізація її протягом 10 днів відзначена у

18,8 % випадків проти 42,6 % у групі порівняння ($P < 0,05$). Розміри печінки і селезінки та динаміка їх збільшення також виходили за межі звичайних уявлень про ГА. Збільшення печінки було значнішим. Так, збільшення її більш ніж на 4 см з-під краю реберної дуги спостерігалось у 27,1 % дітей (проти 19,1 % у групі порівняння). Тривале зростання її розмірів у жовтяничному періоді відзначалося у 2,5 рази частіше (52,1 проти 21,3 %, $P < 0,05$). Розміри селезінки і тривалість їх збільшення були також незвичайно великими для ГА і багаторазово перевищували у наших дослідках те, що вважається характерним для цієї недуги.

Висновки

1. У дітей, які тривало мешкали в екологічно неблагополучних умовах, перебіг ГА відзначається значною своєрідністю.

2. Клінічна картина ГА у них виражена яскравіше, представлена переважно середньотяжкими, часто рецидивними формами хвороби із затяжною реконвалесценцією.

3. Подібні клінічні прояви та перебіг ГА у дітей, що прибули до Криму з бавовновирощувальних регіонів Середньої Азії, вочевидь пов'язані з тривалим мешканням в умовах широкого використання пестицидів при вирощуванні бавовни.

Література

1. Вельтищев Ю.Е. Экологически детерминированная патология детского возраста // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1996. – № 2. – С. 5-12.
2. Влияние пестицидов, используемых в сельском хозяйстве, на общественное здравоохранение // ВОЗ. – Женева, 1993. – 123 с.
3. Коган Ю.С. Общая токсикология пестицидов. – К.: Здоров'я, 1981. – 189 с.
4. Мощич П.С., Тришкова Л.А. Вирусные гепатиты у детей. – К.: Здоров'я, 1991. – 312 с.
5. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф., Чердынченко Т.В. Вирусные гепатиты у детей. – М., 1994. – 356 с.
6. Рузубакиев Р.М., Арипова Т.У., Мусоходжаева Д.А. и др. Оценка частоты иммунологической недостаточности у детей, проживающих в хлопкосеющих регионах Узбекистана // Иммунология. – 1996. – № 5. – С. 70-71.
7. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Ененко Ю.А. Экопатогенные факторы антропогенной природы и здоровье детей // Экология человека. – 1994. – № 1. – С. 106-115.
8. Хаитов Р.М., Пинеги Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М., 1995. – 203 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CLINICAL MANIFESTATIONS OF VIRUS HEPATITIS A IN CHILDREN WHO LIVE IN ECOLOGICALLY UNFAVORABLE CONDITIONS FOR A LONG TIME

E.Ya. Khalilov, A.V. Bobryshova, O.S. Chernyayeva, I.Yu. Maslova, L.I. Prokudina, A.E. Chytakova

SUMMARY. 95 children with virus hepatitis A (VHA) were under the observation. The spent exami-

nations have shown, that the VHA course in children, who lived in ecologically unfavorable conditions for a long time, has a considerable originality and is characterized, first of all, by that the clinical pattern of VHA at them is expressed more brightly, is submitted mostly by mild-severe, quite often by relapsing forms of the illness with long convalescence.

© Бондаренко А.М., Єгорова М.В., 2004

УДК 616.36-002.2:612.017.1]-055-02:178.8:615.212.7

А.М. Бондаренко, М.В. Єгорова

ВПЛИВ ОПІАТИВ НА КЛІТИННУ ЛАНКУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ НАРКОСПОЖИВАЧІВ І КЛІНІЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ

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

Наведено експериментальні дані впливу різних концентрацій сурогатів опію та морфіну на життєздатність і функціональну активність моноклеарів периферичної крові хворих на парентеральні вірусні гепатити (ВГ) та здорових людей. Показано імуносупресивний вплив опіатів і високу токсичність сурогатів опію для імуніцитів, а також високу толерантність лімфоцитів наркоспоживачів до цитотоксичної та імуносупресивної дії морфіну.

Частка наркоспоживачів у структурі парентеральних вірусних гепатитів неухильно зростає та вже досягає 60-80 % [1-3]. ВГ разом з ВІЛ-інфекцією стають маркером наркоспоживання. Парентеральне вживання наркотиків, як правило, припускає формування фізичної та психологічної залежності [4, 5], що призводить до включення наркотику та його «глибокого проникнення» у метаболізм і регуляцію гомеокінезу макроорганізму. Відомо, що опіати впливають практично на всі системи макроорганізму [4, 5] та як нейромедіатори відіграють роль цитокінів, забезпечуючи взаємодію нейроендокринної системи з імунною та системою інтерферонів [5]. Більшість дослідників вказує на імуносупресивний вплив як ендогенних, так і екзогенних опіатів [2, 3, 6, 7].

Імунна система відіграє провідну роль у патогенезі парентеральних ВГ, визначаючи ступінь

тяжкості, циклічність і наслідки ВГ [2, 3]. Механізми імунної регуляції цитолізу при ВГ багатокомпонентні та складні, а при ВГ у наркоспоживачів взагалі не вивчені. Крім цього, робіт з вивчення прямого впливу опіатів на імуніцити у наркозалежних хворих на ВГ у доступній літературі також немає. Тому основною метою роботи було вивчення прямого впливу опіатів на імуніцити, їх функціональну активність і пояснення деяких особливостей патогенезу та клініки ВГ у наркоспоживачів.

Матеріали і методи

Обстежено 45 наркозалежних хворих з парентеральними ВГ (основна група), 30 хворих на ВГ, які не споживали наркотиків (контрольна група), і 25 клінічно здорових осіб (донори). Вік обстежених становив 18-40 років. В основній і контрольній групах всі обстежені були чоловіками. У групу донорів увійшла 1 вагітна жінка (термін вагітності 30 тижнів). Основну та контрольну групу становили хворі на парентеральні моно- та мікст-гепатити (В, С, В+С, В+D, В+С+D) з тяжким (20 %), середньотяжким (60 %) і легким ступенем (20 %). Обидві групи були репрезентативними за основними параметрами.

У межах діючого законодавства в якості опіатів використані залишки «сурогатів опію» та морфіну гідрохлориду (до 0,1 мл), залишені наркоспоживачами у викинутих пластикових шприцах та ампулах від фармакологічних препаратів одразу після введення наркотиків.

Як об'єкт дослідження використані мононуклеари, виділені з венозної крові на градієнті щільності ($\rho=1,077 \text{ г/см}^3$) [8]. У 0,1 мл похідної суспензії клітин у середовищі 199 (2×10^6 /мл) додавали рівну за об'ємом кількість досліджуваного опіату (сурогату опію або морфіну) у різних розведеннях від 1:10 до 1:100 000 від похідних. Суспензію інкубували при 37°C протягом 60 хв, після цього центрифугували при 1000 об./хв протягом 15 хв. Для оцінки токсичного впливу різних концентрацій опіатів на мононуклеари вивчали їх життєздатність. Суспензію суправітально фарбували 0,1 % розчином трипанового синього (забарвлює нежиттєздатні лейкоцити) [8]. У камері Горяєва підраховували пофарбовані клітини та розраховували рівень нежиттєздатних лейкоцитів.

Оцінювали також вплив опіатів на презентацію рецепторів на Т-лімфоцитах. Для цього була створена модель, яка базувалась на методі виявлення індивідуальної чутливості Т-клітин до імуномодуляторів [8] за рахунок здатності Т-клітин під дією імуномодуляторів змінювати на мембрані презентацію рецепторів до еритроцитів барана. У моделі замість імуномодулятора в середовище інкубації додавали опіати. Концентрація опіатів була підібрана з розрахунком їх впливу на життєздатність мононуклеарів таким чином, щоб рівень клітин, які загинули, не перевищував 5 %, що було однією з основних і необхідних умов базової методики [8]. Для моделі були використані дані, отримані при вивченні впливу опіатів на життєздатність мононуклеарів.

Результати обробляли за допомогою методів варіаційної математичної статистики. Вірогідність різниці порівнюваних показників оцінювали за критерієм Стюдента. Для обробки використані пакети програм *Microsoft Excel (MS Office 2000)* та *Statgrafics for Windows*.

Результати досліджень та їх обговорення

Зважаючи на те, що більшість наркоспоживачів використовують сурогати опію, для максимального наближення умов експерименту до реальних, на першому етапі необхідно було вивчити вплив на імуніцити саме опійних сурогатів. Кустарно виготовлені препарати опію екстрагуються з первинної сировини органічними розчинниками з подальшою хімічною модифікацією оцтовим ангідридом з метою отримання діацетилморфіну (героїну) [4] і більшість «виробників» опійних сурогатів в нашому регіоні дотримується цієї схеми. Тому з певною ймовірністю можна було розраховувати на деяку «стандартизацію» цих опіатів. Слід також вказати, що в останній час є багато випадків додавання до сурогатів опію виробниками та поставальниками наркотиків домішок, які посилюють психотропний ефект наркотика (антигістамінні препарати, ефедрин та ін.).

В експерименті використані окремі зразки сурогатів опію. Для оцінки токсичності їх різноманітних проб, а також для виключення імовірного впливу окремого високотоксичного зразка на інші проби сурогатів опію, отримані зразки цілеспрямовано не змішували в один пул. У проведеному дослідженні вивчення впливу сурогатів опію на мононуклеари периферичної крові хворих на ВГ і донорів чітко простежувались дві тенденції: залежність токсичності від зразка наркотика та його концентрації в культуральному середовищі. Виявилось, що навіть в достатньо високих розведеннях 1:10 000 (0,5 мкг/мл) і 1:100 000 (0,05 мкг/мл) сурогати опію були високотоксичними для імуніцитів. Рівень нежиттєздатних клітин після інкубації з сурогатами опію в цих розведеннях коливався в достатньо широких межах – від 10 до 65 %. Такий широкий діапазон коливання показників не давав можливості для статистичного аналізу й отримання достовірних даних. Зі збільшенням концентрації сурогату в середовищі інкубації логічно збільшувалась і його токсичність. Однак ступінь токсичності жорстко залежав тільки від досліджуваного зразка опіату, що також не дозволяло провести вірогідну статистичну обробку даних.

Для ілюстрації необхідно навести дані з терапевтичної, токсичної та летальної концентрацій морфіну в плазмі крові людини, які відповідно становлять 0,08-0,12; 0,15-0,5 та 0,5-4,0 мкг/мл [4]. Та якщо умовно порівняти за вмістом морфіну 1 мл сурогатного опіату до 1 мл 1 % розчину морфіну гідрохлориду та відповідно прийняти розведення сурогату 1:10 000 за «летальне» і 1:100 000 – за «терапевтичне», можна відзначити, що сурогати опію в цілому виявились значно токсичнішими, ніж чистий морфін. Необхідно також вказати, що, незважаючи на неможливість статистичної обробки отриманих даних з токсичності окремих зразків сурогатів опію, їх токсичність була вищою для групи осіб, що не вживала наркотиків, порівняно з наркоспоживачами. Однак і цей показник був досить варіабельним.

Отримавши дані про високу токсичність сурогатів опію та попередні дані про вищу толерантність імуніцитів наркоспоживачів до опіатів порівняно з хворими контрольної групи та донорами, на наступному етапі досліджень необхідно було вивчити вплив на життєздатність мононуклеарів основного компоненту сурогатів опію – фармакологічного морфіну, а також вивчити його імуномодулювальну дію на імуніцити. Дані залежності цитотоксичності морфіну від його концентрації в середовищі інкубації мононуклеарів наведені в таблиці 1.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Ступінь цитотоксичності морфіну для мононуклеарів периферичної крові у хворих на ВГ та клінічно здорових осіб ($M \pm m$)

Кінцева концентрація морфіну в середовищі інкубації, мкг/мл	Відсоток нежиттєздатних мононуклеарів після інкубації з морфіном, %		
	Хворі на ВГ, які вживали наркотики	Хворі на ВГ, які не вживали наркотики	Донори
500	66,18 $\pm$ 3,12 $\sqrt{}$	67,07 $\pm$ 4,62 $\sqrt{}$	68,07 $\pm$ 2,60 $\sqrt{}$
100	47,07 $\pm$ 3,65*, $\sqrt{}$	57,07 $\pm$ 4,46 $\sqrt{}$	57,73 $\pm$ 3,15 $\sqrt{}$
50	43,53 $\pm$ 3,72	50,53 $\pm$ 3,27	50,20 $\pm$ 2,31 $\sqrt{}$
10	40,07 $\pm$ 2,46 $\sqrt{}$	46,47 $\pm$ 3,13 $\sqrt{}$	44,13 $\pm$ 3,16 $\sqrt{}$
5	31,73 $\pm$ 2,40*, $\sqrt{}$	40,07 $\pm$ 2,34 $\sqrt{}$	39,47 $\pm$ 2,69 $\sqrt{}$
0,5	14,53 $\pm$ 3,07*, $\sqrt{}$	28,87 $\pm$ 3,50*, $\sqrt{}$, $\sqrt{}$	25,07 $\pm$ 2,55 $\sqrt{}$
0,1	4,27 $\pm$ 0,71	6,47 $\pm$ 0,74 $\sqrt{}$	6,20 $\pm$ 0,68 $\sqrt{}$
0,05	3,87 $\pm$ 0,83	5,27 $\pm$ 1,03	4,07 $\pm$ 0,96
Контроль токсичності середовища та умов інкубації	3,47 $\pm$ 0,92	3,53 $\pm$ 0,91	3,20 $\pm$ 0,86

Примітки (тут і далі): * – достовірна різниця порівняно з групою донорів ($P < 0,05$); $\sqrt{}$ – з контролем ($P < 0,05$).

Аналіз показав, що незалежно від групи пацієнтів цитотоксичність морфіну для мононуклеарів збільшується з ростом його концентрації в середовищі інкубації імунцитів. Залежність має складний нелінійний характер. У концентраціях 0,05 і 0,1 мкг/мл, які відповідають «терапевтичному» рівню морфіну у сироватці крові, морфін практично не мав цитотоксичності. Тільки у хворих на ВГ, які не вживали наркотиків, та у донорів рівень нежиттєздатних клітин при концентрації морфіну 0,1 мкг/мл незначно перевищив 5 % бар'єр, а у наркоспоживачів він не досягав 5 % і був достовірно нижчим від показників у звичайних хворих на ВГ.

Рівень загиблих імунцитів ставав значущим вже з «токсичної» концентрації (0,5 мкг/мл) в усіх групах обстежених і дорівнював вже 14-28 %. Слід відзначити, що, починаючи з концентрації морфіну 0,5 мкг/мл, відзначені достовірні відмінності у рівні загиблих мононуклеарів між групами. Так, у наркоспоживачів цей показник був у 2 рази нижчим, порівняно зі звичайними хворими на ВГ і донорами. З ростом концентрації морфіну в культуральному середовищі достовірність розбіжності між зазначеними групами зберігалась, але була менш значною, а при рівні морфіну 500 мкг/мл рівень нежиттєздатних клітин становив майже 70 % і вже достовірно не відрізнявся між групами. Необхідно також відзначити, що вірогідних відмінностей в рівні нежиттєздатних імунцитів у випадках інкубації клітин при однакових концентраціях морфіну в групі донорів і хворих на ВГ, які не вживали наркотиків, не відзначено. Отримані дані чітко ілюструють те, що стійкість

мононуклеарів у наркоспоживачів до цитотоксичної дії високих концентрацій морфіну достовірно вища, ніж в осіб, що не вживають наркотиків.

Наступним етапом досліджень було вивчення імунотоксичності дії морфіну. Була використана концентрація морфіну в культуральному середовищі 0,1 мкг/мл, яка не мала цитотоксичного ефекту та була граничною між «терапевтичною» і «токсичною». В разі застосування вищих доз морфіну заздалегідь можна було очікувати зниження рецепторної презентації на мононуклеарах за рахунок високого рівня нежиттєздатних клітин. Застосування саме такої концентрації морфіну для осіб, які не вживали наркотиків, у вивченні імунотоксичності в досліджуваних групах і толерантність наркоспоживачів до високих доз опіатів, робило оптимальним і репрезентативним використання в методиці морфіну в дозі 0,1 мкг/мл. Вона задовольняла основну вимогу методу щодо вивчення імунотоксичних властивостей різних препаратів – використання нетоксичних терапевтичних їх концентрацій, аналогічних до тих, що утворюються в тканинах при введенні цих препаратів у разових терапевтичних або добових дозах. Крім цього, цей метод припускає використання пулу мононуклеарів з рівнем нежиттєздатних клітин, який не перевищує 5-6 % [8]. Цій умові і відповідали дані попереднього етапу дослідження концентрації морфіну 0,1 мкг/мл. Дані про вплив морфіну на презентацію мембранних рецепторів Т-клітинами в досліджуваних групах і у донорів наведені в таблиці 2.

У всіх групах інкубація Т-клітин з морфіном призводила до достовірного зниження рівня розет-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Вплив морфіну на рівень презентації рецепторів на мононуклеарах периферичної крові хворих на ВГ та донорів ($M \pm m$)

Група	Рівень Е-РУК, %	Рівень Е-РУК з морфіном, %	Індекс чутливості, %
Хворі на ВГ, які вживали наркотики (n=25)	52,36 $\pm$ 3,73*,√	44,88 $\pm$ 3,56*	-14,28 $\pm$ 2,97√,√√
Хворі на ВГ, які не вживали наркотики (n=20)	55,81 $\pm$ 2,31*	41,68 $\pm$ 2,43*,**	-25,33 $\pm$ 2,27√
Клінічно здорові особи (n=25)	57,36 $\pm$ 2,23*,√	41,02 $\pm$ 1,63*	-27,07 $\pm$ 2,83√√

коутворювальних клітин (Е-РУК), а отже – до зниження експресії мембранних рецепторів до еритроцитів барана. Але вірогідних відмінностей між групами в рівні Е-РУК як до, так і після інкубації з морфіном не визначено. Враховуючи це, необхідно було вивчити ступінь зниження рівня Е-РУК, який можна оцінити, розрахувавши індекс чутливості до імуномодулятора, який дорівнює відсотковому співвідношенню рівня Е-РУК після інкубації з імуномодулятором щодо рівня Е-РУК при інкубації без нього [8]. Виявилось, що у хворих на ВГ, які не вживали наркотиків, і донорів ступінь зниження дорівнював 25-27 %, а у наркоспоживачів був достовірно нижчим – майже в 2 рази (12-16 %). Наведені дані ілюструють імуносупресивний вплив морфіну в усіх групах. Однак, як і в разі вивчення цитотоксичності високих концентрацій морфіну, імуноцити наркоспоживачів виявились стійкішими до імуносупресивного впливу морфіну.

Отримані дані показали, що опіати в цілому мають імуносупресивний вплив на Т-клітинну ланку імунної системи та можуть проявляти пряму токсичність відносно мононуклеарів, що безпосередньо залежить від їх концентрації у середовищі інкубації та тканинах макроорганізму, а також від толерантності до наркотиків у наркоспоживачів. Необхідно особливо відзначити, що у наркозалежних хворих стійкість імуноцитів до токсичної дії опіатів у 2 рази вища, ніж у здорових осіб.

Механізм імуносупресії опіатів при ВГ можна пояснити їх прямим токсичним впливом на імуноцити. У першу чергу це стосується сурогатів опію. Останні високотоксичні, однак ступінь їх токсичності вкрай варіабельний і скоріше залежить не стільки від концентрації морфіну та героїну, як від токсичності домішок у сурогатному наркотичному. Інкубація мононуклеарів у середовищі з «терапевтичними» концентраціями чистого морфіну також знижувала рівень презентації рецепторів на мембрані лімфоцитів, а отже – призводила до зниження функціо-

нальної активності імуноцитів та їх потенції у міжклітинній взаємодії та кооперації. Тому можна з упевненістю стверджувати, що механізми імуносупресії опіатів реалізуються за рахунок як їх прямої цитотоксичності, так і здатності пригнічувати функціональну активність мононуклеарів. Отримані дані також не суперечать даним літератури [2, 3, 6, 7]. Однак дослідники, показавши імуносупресію морфіну, використовували його в експериментах на культурах мононуклеарів здорових осіб в цитотоксичній концентрації [6, 7], що одразу визначало механізм імуносупресії. Але це не було відображено у публікаціях і отже не могло бути вірогідним, а також служити достатньою умовою для інтерполяції цих даних на групу наркоспоживачів з ВГ з підвищеною толерантністю до цитотоксичності опіатів.

Необхідною умовою підтвердження імуносупресивного впливу опіатів у наркоспоживачів з ВГ було клінічне підтвердження експериментальних даних. Таким обґрунтуванням стала абстиненція, яка негативно впливає на перебіг ВГ у наркоспоживачів [1]. Припинення абстиненції застосуванням замісної терапії опіатами або агоністами опіатних рецепторів приводить до швидкого зворотного розвитку клінічного погіршення ВГ, що розвивається на фоні абстиненції [1]. Зростання ступеня тяжкості при ВГ безпосередньо пов'язане з активацією цитолізу, зумовленого імунним лізисом гепатоцитів і прямою токсичною дією сурогатів опію. При абстиненції токсичного фактору активації цитолізу немає і він зумовлений саме активацією імунного лізису гепатоцитів, що, швидше за все, пов'язано зі скасуванням опіатної імуносупресії. Підтвердженням цього може бути ефективність застосування глюкокортикоїдів у терапії ВГ на тлі абстиненції. Логічним стає висновок: скасування наркотичного відповідає скасуванню імуносупресії. Відповідно, опіати і є тим імунодепресантом, скасування якого активує цитоліз. Додатковим підтвердженням імуносупресії опіатів були і власні

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

клінічні спостереження. Так, гнійно-запальні процеси у наркоспоживачів перебігають з помірною інтоксикацією і вираженою тенденцією до локалізації. У таких осіб системна імунна відповідь, зумовлена лімфоцитами, ніби загальмована.

Отримані дані дозволили експериментально та клінічно проілюструвати імуносупресивну дію опіатів і пояснити окремі механізми цієї імуносупресії. Важливим результатом для клінічної практики в терапії хворих на ВГ наркоспоживачів стало патогенетичне обґрунтування негативного впливу абстиненції на перебіг ВГ за рахунок зняття імуносупресії опіатів, а отже необхідність відновлення імуносупресії за рахунок застосування глюкокортикоїдів або замісної терапії агоністами опіатних рецепторів.

Висновки

1. Сурогати опію високотоксичні для імуноцитів, а, отже, мають виражені імунодепресивні властивості.
2. Цитотоксичність морфіну для імуноцитів залежить від його рівня в середовищі інкубації клітин і зростає зі збільшенням його концентрації.
3. «Терапевтичні» концентрації морфіну (нижче 0,1 мкг/мл) не впливають на життєдіяльність мононуклеарів периферичної крові людини.
4. Механізмом імуносупресії морфіну є зниження презентації мембранних рецепторів на Т-лімфоцитах і цитотоксичність високих концентрацій морфіну для імуноцитів (у наркоспоживачів).
5. Наркоспоживачі порівняно з особами, що не вживають наркотики, мають вищу толерантність до цитотоксичної та імуносупресивної дії морфіну і сурогатів опію на імуноцити.

Література

1. Бондаренко А.М. Перебіг парентеральних вірусних гепатитів на тлі абстиненції у наркозалежних хворих // Інфекційні хвороби. – № 3. – 2003. – С. 20-23.

2. Жмуровская Л.С. Клинико-иммунологические особенности и исходы гепатитов В, С и В+С у больных наркоманией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2001. – 23 с.

3. Иванова Г.Ф. Клинико-иммунологические особенности и исходы гепатитов В, С и В+С у больных наркоманией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2002. – 23 с.

4. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. Наркотики. – М.: Триада-Х, 2000. – 206 с.

5. Клиническая токсикология детей и подростков: В 2-х т. / Под ред. И.В. Марковой, В.В. Афанасьева, Э.К. Цыбулькина, М.В. Неженцева. – СПб.: Интермедика, 1998. – Т. 1. – 304 с.

6. Сергеева М.Г., Гришина З.В., Варфоломеев С.Д. Модуляция пролиферации лимфоцитов периферической крови и трансформированных лимфоидных клеток человека морфином // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 63-64.

7. Сергеева М.Г., Гришина З.В., Варфоломеев С.Д. Механизм влияния морфина на пролиферацию лимфоцитов человека // Там же. – 1995. – № 5. – С. 35-38.

8. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации / Чернушенко Е.Ф., Бордонос В.Г., Голлинг Э.В., Дранник Г.Н. и др. – К., 1988. – 18 с.

INFLUENCE OF OPIMUM AND MORPHINE SUBSTITUTES ON VIABILITY AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE MONONUCLEAR CELLS OF PERIPHERAL BLOOD OF THE PATIENTS WITH PARENTERAL VIRAL HEPATITIS AND HEALTHY PERSONS

A.M. Bondarenko, M.V. Yegorova

SUMMARY. The experimental data on the influence of various concentration of opium and morphine substitutes on viability and functional activity of the mononuclear cells of peripheral blood of the patients with parenteral viral hepatitis and healthy persons are presented. The immune suppression influence of opium derivatives and high toxicity of opium substitutes for immune cells as well as high tolerance of narcomaniac lymphocytes to cytotoxic and immune suppression action of morphine are shown.

Б.Г. Бугай

ПРОТЕФЛАЗИДУКОМПЛЕКСНОМУЛІКУВАННІХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ ВІС

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Проаналізовано результати протівірусного лікування 137 хворих на хронічні гепатити В і С. Доведено значно вищу ефективність тривалої комбінованої терапії, особливо при поєднанні протеклазиду та інтерферону.

Хронічні вірусні гепатити (ХВГ) є важливою проблемою медичного і соціального значення на всіх заселених континентах нашої планети, тому набирає особливої ваги питання їх профілактики й лікування в контексті новітніх досягнень науки та практичної медицини [1-5]. Традиційна для реплікативної фази вірусу ХВГ інтерферонотерапія не відповідає повністю критеріям ефективності та безпеки, оскільки супроводжується побічними впливами та ускладненнями у 2/3 хворих [2-9]. Доведено велику перевагу комбінованої терапії над монотерапією інтерфероном, і вона рекомендована для практичного застосування [2, 7-9].

У цьому зв'язку для лікування зазначених хворих нами був використаний новітній український природний препарат протеклазид, що є рослинним екстрактом і містить флавоноїдні глікозиди, виділені з диких злаків щучки зернистої та війника наземного. Препарат має протівірусну дію за рахунок блокування тимідинкінази та ДНК (РНК)-полімерази, що дозволяє припинити реплікацію вірусів [10-13]. Крім того, протеклазид належить до імунокоректорів з інтерферогенним ефектом і антиоксидантними властивостями, що дає підстави розглядати його як цитопротектор, у тому числі стосовно гепатоцитів. І нарешті, апоптозомодуляція передбачає його використання в лікуванні та профілактиці аутоімунних

проявів, а також злоякісних новоутворів, з якими переплітається фінал ХГВ і С [14].

Матеріали і методи

Протягом тривалого часу ми спостерігали 175 хворих (89 чоловіків і 86 жінок) з проявами хронічного запального процесу гепатобіліарної системи (ГБС). Середній вік обстежених склав $(39,6 \pm 2,7)$ року.

Застосовували широкий спектр лабораторно-інструментальних обстежень, серед яких провідними були біохімічні (визначення вмісту білірубину, осадкових проб, білка, білкових фракцій, кальцію, магнію, фосфору, активності амінотрансфераз, α -амілази в сироватці крові і т.п.) та імунологічні аналізи крові. За допомогою останніх визначали показники клітинної (в т.ч. з моноклональними антитілами) та гуморальної ланок імунітету, а також неспецифічні фактори захисту [15], полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) та імуноферментні аналізи (ІФА) крові для визначення маркерів гепатитів В і С, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, езофагогастродуоденоскопію і колоноскопію. Враховуючи високу частоту у цих хворих остеоартропатичного синдрому [16, 17], з метою адекватності лікування вивчали також мінеральну щільність кісткової тканини на двофотонному денситометрі Lunar DRX-A.

У 137 хворих (65 чоловіків і 72 жінки) були діагностовані хронічні гепатити, спричинені вірусами В чи/і С або їх поєднанням, у фазі реплікації, переважно з мінімальним чи слабким ступенем активності (табл. 1).

Для зручності стадії ХВГ, визначені чинною класифікацією (Лос-Анджелес, 1994), пронумерували римськими цифрами.

Групу порівняння склали 38 хворих (24 чоловіки і 14 жінок) такого ж віку, в яких хронічний гепатит не був зумовлений зазначеними вірусами.

Таблиця 1

Частота форм ХВГ залежно від ступеня активності і стадії

Діагноз	Ступінь активності				Стадія				Всього	
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	n	%
ХГВ	44	12	2	-	13	27	14	4	58	42
ХГС	31	10	1	-	12	25	5	-	42	31
ХГВС	24	12	1	-	11	14	11	1	37	27
Разом	99	34	4	-	36	66	30	5	137	
%	72	25	3	-	26	48	22	4	100	

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати досліджень та їх обговорення

Дотримання принципу надання спокою хворому органу спонукало нас до виключення медикаментозних та інших чинників, здатних стимулювати жовчовиділення. Разом з тим, на фоні адекватного дієтичного харчування призначали один з гепатопротекторів (тіотриазолін чи, рідше, карсил), а за необхідності використовували поліферментні препарати (фестал, панзинорм, дигестал та ін.).

У 90 (66 %) обстежених хворих були виявлені ознаки остеоартропатичного синдрому, домінуючим клінічним компонентом якого був немотивований біль у кістках і суглобах, здебільшого мігруючого характеру з переважною локалізацією у хребті. Нерідко (у 27 % пацієнтів) цей синдром переважав, особливо у дебюті захворювання, і не вписувався у рамки відомих нозологічних форм.

У цьому зв'язку ми вивчили стан МЩКТ, щоб не тільки з'ясувати один з можливих механізмів розвитку кістково-суглобового синдрому в цих пацієнтів, але й здійснити адекватні лікувально-профілактичні заходи щодо його усунення.

За даними денситограм, мінеральна щільність чотирьох поперекових хребців (L_1 - L_4) у хворих на ХГ (табл. 2) виявилася неоднозначною в групах з різними етіологічними чинниками розвитку цієї патології. Зокрема, в групі порівняння (1), де не було виявлено маркерів гепатитів В і С, коливання показників МЩКТ у жінок і чоловіків складали відповідно (0,86-1,23) і (0,89-1,28) г/см². У хворих з хронічними гепатитами В чи (і) С (2) ці показники були значно нижчими серед представників обох статей: (0,46-1,11) і (0,84-1,23) г/см². Середньостатистичні показники МЩКТ стосовно здорових людей в обох групах були достовірно ($P < 0,05$ - $0,001$) нижчі, проте градієнт відхилення був, безперечно, вищим при ХВГ ($P < 0,05$).

Стандартизовані показники відхилення МЩКТ поперекових хребців (L_1 - L_4) Yung Adult (YA, %, T) та Age Matched (MA) також відрізнялися від норми і свідчили про остеопенію в усіх хворих, проте при вірусних ураженнях ГБС вона навіть досягала значень вираженого остеопорозу, зумовленого демінералізацією кісткової тканини за рахунок фосфорних сполук кальцію, що складають її основу. Тому всім хворим з проявами остеоартропатичного синдрому на ґрунті остеопенії (чи, навіть, остеопорозу) призначались препарати кальцію з вітаміном D₃ у формі патентованого препарату сандокаль по 1 порошку 1 раз на добу протягом 6 міс.

Залежно від особливостей протівірусної терапії досліджувані хворі за законом випадковості на початкових етапах лікування були розділені на 3 групи. У 1-й групі було 20 (15 %) хворих: 7 на ХГВ, 8 – на ХГС, 5 – з поєднаними ураженнями двома вірусами), яким ми призначали інтерферон- $\alpha 2b$ по 3 млн МО (ЗАТ «Біолік», комерційна назва «Лаферон») внутрішньом'язово через день протягом 6-18 міс. В 11 (55 %) з них мали місце різні побічні прояви уже через декілька годин після введення препарату і, видозмінюючись, тривали навіть до декількох тижнів. Більшість з них за клінічними ознаками могла б бути знівельована за допомогою нестероїдних протизапальних засобів, чого не було зроблено, зокрема, через їх виражений гепатотоксичний вплив. Тому наступним хворим (2-а група) ми призначали додатково альтернативний препарат амізон, що позбавлений всіх негативів зазначеної вище групи медикаментів і має низку переваг, зокрема протівірусну та імунomodulatory активність за рахунок індукції ендогенного інтерфероноутворення. Цю групу (43 особи, або 31 %) склали 17 хворих на ХГВ, 14 – ХГС, у 12 – ХГ В+С. Усім цим пацієнтам амізон призначали в стандартній дозі (по 0,25 г 4 рази на добу) протя-

Таблиця 2.

Мінеральна щільність кісткової тканини при хронічних гепатитах різного генезу

Показники МЩКТ	Поперекові хребці			
	L_1	L_2	L_3	L_4
BMD-1 g/cm ²	1,03±0,02*	1,11±0,04*	1,28±0,03*	1,05±0,02*
BMD-2 g/cm ²	0,95±0,03**	1,01±0,03**	1,04±0,03**	1,02±0,03*
YA-1 %	90,05±1,90*	87,85±1,98*	90,40±1,96*	86,05±1,65*
YA-1 T	-0,97±0,18*	-1,24±0,20*	-0,86±0,23*	-1,42±0,17*
YA-2 %	82,78±2,69**	82,88±2,58*	84,91±2,29*	83,69±2,40*
YA-2 T	-1,70±0,27**	-1,80±0,28*	-1,57±0,25**	-1,71±0,26*
AM-1 % AM-1 Z	89,95±1,75*	87,75±1,93*	90,25±1,89*	86,05±1,70*
AM-2 %	-0,95±0,16*	-1,22±0,18*	0,98±0,18*	-1,40±0,16*
AM-2 Z	86,28±1,89*	86,09±1,96*	88,50±1,69*	87,22±1,93*
	-1,25±0,17*	-1,34±0,17*	-1,11±0,16*	-1,24±0,19*

Примітки: * – вірогідність змін стосовно здорових людей,

** – вірогідність змін між аналогічними показниками двох груп (1, 2).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гом 2-3 тиж. Та все ж, незважаючи на значне зменшення побічних впливів інтерферонотерапії, вони, разом з недостатньою динамікою клініко-лабораторних зрушень, були зареєстровані у 7 (16 %) хворих, у тому числі у 3 пацієнтів, інфікованих двома вірусами. Тому було обґрунтовано призначення хворим додатково ербісолу (по 2 мл щоденно протягом 1 міс.). Це новий український препарат природного походження з широким спектром фармакологічної дії, що ставить його в ряд перспективних гепатопротекторів і репаративів з опосередкованим протівірусним й дезінтоксикаційним впливами [18-21].

3-ю групу скомпонували з 74 (54 %) хворих, серед яких у 34 і 20 осіб діагностовано відповідно ХГ В і С, а ще у 20 пацієнтів було одночасне ураження двома вірусами. Їм, крім зазначених вище препаратів, призначали протекфлазид по 5 крапель 3 рази на добу протягом 6-20 міс. Збільшення разової дози до 8-10 крапель у деяких хворих викликало відчуття дискомфорту у вигляді тяжкості в правому підребер'ї, рідше – болю, а повернення до попереднього дозування – знімало ці проблеми.

У цій групі були 12 хворих (по 4 з кожною формою ХГ, що не «відповіли» на терапію іншими протівірусними препаратами – аміксином, зеффіксом, циклофероном. Так само, як і в попередній групі, небажані прояви лікування інтерфероном мали місце у 7 хворих, що становило лише 9 % від загальної кількості осіб зазначеної групи, тобто число ускладнень і побічних впливів було майже в 2 рази меншим, ніж у попередній.

Поряд з оптимальнішою нівеляцією клінічної симптоматики, у 2-й і 3-й групах протягом 2 тиж. насталала нормалізація АлАТ у більшості (43 і 70 % відповідно) хворих, що в абсолютних цифрах склало 16 і 70 осіб, у той час як у 1-й групі – лише у 6 (30 %), з гіршими показниками імунної реактивності.

І, як це не парадоксально, через 2-4 міс. від початку лікування, у 6 (30 %) хворих 1-ї групи, 12 (38 %) – 2-ї групи та 30 (41 %) – 3-ї групи відмічалось погіршення самопочуття з ознаками інтоксикаційного синдрому, що викликало у них психоемоційний зрив і апатич-

не ставлення до перспективи лікування. Тим більше, що повторне дослідження крові за допомогою ПЛР виявляло уже замість одного два віруси (всього 10 випадків). Здебільшого другим вірусом був HCV. Така ситуація, на нашу думку, зумовлена поступленням в русло крові нуклеїнових кислот вірусів зі зруйнованих внаслідок імунологічного конфлікту клітин-мішеней, у тому числі і з гепатоцитів. Як показали наші спостереження, цей феномен є прогностично кращим на шляху до настання клінічного одужання.

У 1-й групі до 6-8 міс., при певному поліпшенні самопочуття і загального стану всіх пацієнтів, елімінація з крові HBV констатована в 4 (33 %) хворих з 12. Серед цих чотирьох 1 припадає на хворого з двома вірусами (В і С). У 2-й групі ці показники мали більш оптимальний вигляд: в 11 (38 %) з 29 хворих, у тому числі в 3, інфікованих двома вірусами, констатовано відсутність нуклеїнових кислот цих вірусів у крові в терміни, що були на 1 міс. коротшими, ніж у попередній групі. У 3-й групі за цей же період ефективність терапії була, загалом, у 2 рази вищою (табл. 3).

Як показали наші спостереження, використання одного протівірусного препарату, навіть такого, яким є інтерферон $\alpha 2b$ (у поєднанні з тіотриазоліном чи, рідше, карсиллом), не приводило до елімінації з крові РНК HCV у хворих на ХГ. Додання до такої терапії амізону, а при недостатньому ефекті цих препаратів – й ербісолу, дозволило досягти позитивних успіхів у 23 % хворих, а в поєднанні з протекфлазидом – у 30 %.

У контрольній групі хворих з негативними результатами обстеження на маркери вірусів В і С, основу комплексної терапії якої складали гепатопротектори тіотриазолін та карсил, позитивні клініко-біохімічні результати були досягнуті в середньому протягом одного календарного місяця.

Таким чином, препаратами визначального і тривалого застосування у хворих 3-ї групи були лаферон й протекфлазид, а ербісол та амізон, поряд з потенціюючим ефектом, слугували для послаблення негативних впливів інтерферонотерапії.

Таблиця 3

Показники елімінації ДНК HBV і РНК HCV з крові при різних методах лікування хворих на хронічні вірусні гепатити

Вірус і число пацієнтів з ХВГ (n=137)	Група № 1 n=20		Група № 2 n=43		Група № 3 n=74		Всього n=137	
	n	%	n	%	n	%	n	%
HBV (n=58)	3 з 7	43	8 з 17	47	30 з 34	88	41 з 58	71
HCV (n=42)	0 з 8	0	4 з 14	29	7 з 20	35	11 з 42	26
HBV і HCV (n=37)	1 з 5 0 з 5	20 0	3 з 12 2 з 12	25 17	8 з 20 5 з 20	40 25	12 з 37 7 з 37	32 19
Загалом HBV	4 з 12	33	11 з 29	38	38 з 54	70	53 з 95	56
HCV	0 з 13	0	6 з 26	23	12 з 40	30	18 з 79	23

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Разом з тим, така комплексна протівірусна терапія HBV- і HCV-інфекцій (та їх поєднань) є порівняно успішною не тільки стосовно ГБС, а й інших поєднаних патологічних проявів, що мали місце у цих хворих, у тому числі й остеоартропатичного синдрому, головним чином за рахунок усунення причин наростання остеопенії або навіть її редукції.

Висновки

1. Монотерапія хронічних гепатитів В і С інтерфероном на тлі застосування традиційних гепатопротекторів (тіотриазоліну чи карсилу) є недостатньо ефективною.

2. Амізон при нетривалому застосуванні зменшує частоту та інтенсивність побічних впливів інтерферонотерапії і потенціює її ефективність, а в поєднанні з кальцієм та вітаміном D₃ – відіграє провідну роль у зменшенні проявів остеоартропатичного синдрому у таких хворих, передусім його больового компоненту.

3. Застосування ербісолу у випадках недостатньої ефективності комплексу лаферон–амізон дозволяє не тільки зменшити кількість побічних впливів такої терапії, а й оптимізувати клінічні та лабораторні показники у хворих на хронічні гепатити В і С.

4. Новий вітчизняний препарат протекфлазид є ефективним і перспективним у комплексній терапії хронічних гепатитів В і С при тривалому та безперервному лікуванні таких хворих.

Література

1. Вовк А.Д., Ляшок О.В., Архипенко О.Б. Застосування рекомбінантного б2b-інтерферону (інтрону А) в лікуванні хронічних вірусних гепатитів С і В // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 2. – С. 63-65.
2. Амброзайтис А., Балсунієне Л., Бумеліс В.-А. та ін. Терапія рекомбінантним людським інтерфероном-б2b хронічного гепатиту С та її результати // Там само. – 2001. – № 4. – С. 32.
3. Масевич Ц.Г., Ермолаєва Л.Г. Клинические, биохимические и морфологические особенности хронических гепатитов различной этиологии // Терапевт. архив. – 2002. – № 2. – С. 35-37.
4. Живиця Л.В. Особливості перебігу хронічних вірусних гепатитів у дітей // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 2. – С. 30-32.
5. Dillau A. The interferon system as a basis for antiviral therapy or prophylaxis // Antiviral Research. – 1985. – N5, Suppl. 1. – P. 131-140.
6. Kovalik-Mikolajewska B. Prognosis in acute viral hepatitis B in children // Polski Merkuriusz Lekarski. – 1996. – V. 1, N3. – P. 185-186.
7. Блохіна Н.П. Сучасні уявлення про комбіновану терапію інтроном А і ребетолом хворих на хронічний вірусний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 4. – С. 53-56.

8. Блохіна Н.П. Нові стратегії інтерферонотерапії хворих на хронічний гепатит С // Там само. – 2000. – № 2. – С. 5-11.

9. Бугай Б.Г. Вплив амізону на ефективність інтерферону-α2b у комплексному лікуванні хворих на гепатити В і С // Там само. – 2003. – № 1. – С. 26-29.

10. Сучасне лікування порушень з боку органу зору при вірусних інфекціях: Методичні рекомендації / І.М. Логай, Т.В. Дегтяренко, В.В. Савко та ін. – К., рік – 22 с.

11. Протефлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения / С.Л. Рыбалко, С.Т. Дядюн, А.В. Руденко и др. – К., 2003. – 64 с.

12. Иванова Л.Н. Результаты применения Протефлазида у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с вегетососудистой дистонией // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Збірник наукових праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2003. – С. 207-212.

13. Соцька Я.А. Ефективність Протефлазиду в медичній реабілітації хворих на хронічний бронхіт на тлі повторних ангінів // Там само. – Київ-Луганськ-Харків, 2003. – 155-164.

14. Харченко Н.В., Порохницький В.Г., Топольницький В.С. Вірусні гепатити. – К.: Фенікс, 2002. – 296 с.

15. Лабораторна діагностика імунних порушень в клініці: Методичні рекомендації / А.В. Єпішин, Б.Г. Бугай, Н.А. Хабарова та ін. – Тернопіль, 1995. – 20 с.

16. Бугай Б.Г. Мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на хронічні гепатити з малосимптомним перебігом // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 92-94.

17. Бугай Б.Г. Мінеральна щільність кісткової тканини при жовчокам'яній хворобі в поєднанні з хронічними вірусними гепатитами В і С // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 3. – С. 20-22.

18. Боднар П.Н., Лопушенко Н.И. Новый украинский препарат «Эрбисол» в лечении сахарного диабета // Журн. АМН України. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 67-78.

19. Шипулін В.П. Вивчення ефективності застосування препарату ербісол у лікуванні хворих на хронічний гепатит: Дис. ... канд. мед. наук. – К., 1996. – 103 с.

20. Клинико-иммунологическая эффективность эрбисола в лечении больных бронхиальной астмой // Укр. пульмонолог. журн. – 1996. – № 4. – С. 10-17.

21. Ковешніков О.В. Вплив ербісолу на показники енергетичного метаболізму у хворих на хронічний калькульозний холецистит // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 75-77.

PRrTEFLAZYK IN CkMPLEX TREATMENT rF PATIENTS WITH CHRNIC HEPATITIS B ANK C

B.H. Buhay

SUMMARY. The results of antivirus treatment of 137 patients with chronic hepatitis B and C were analyzed. The higher clinical-laboratory effect of longterm combined therapy was proved, especially at combination of proteflazyd with interferon.

© Пришляк О.Я., 2004
УДК 616.986.7+612.393+616-036.1+616-099

О.Я. Пришляк

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЛЕПТОСПІРОЗУ ВОСІБ, ЯКІ ЗЛОВЖИВАЮТЬ АЛКОГОЛЕМ

Івано-Франківська державна медична академія

Проведено клініко-лабораторні дослідження хворих на лептоспіроз із фоновою алкогольною інтоксикацією. Виявлено, що клінічні прояви початкового періоду лептоспірозу маскуються симптомами алкогольної інтоксикації організму. Лептоспіроз у таких пацієнтів перебігає тяжко зі швидкими темпами розвитку гострої ниркової недостатності, геморагічного синдрому та поліорганної патології. Період реконвалесценції у пацієнтів з фоновою патологією значно триваліший і частіше дає рецидиви.

В останні роки досягнуто значних успіхів у діагностиці та лікуванні хворих на лептоспіроз. Однак недостатньо вивчені особливості клінічного перебігу та лікування хворих на лептоспіроз із супутньою патологією, зокрема хронічним алкоголізмом, який набув у наш час широкого розповсюдження. Серед хворих на лептоспіроз в Івано-Франківській області людей, які зловживали алкоголем, було 12 %. Численними дослідженнями доведено, що алкоголь порушує функції усіх органів і систем організму [2]. Алкоголь діє на слизову оболонку шлунка, що веде до порушень секреторної, ферментної і моторної функції органу (тому частіше спостерігається гіпертрофічне запалення). Особливо шкідливо алкоголь впливає на печінку. При тривалому систематичному зловживанні ним розвиваються хронічний гепатит і цироз печінки. Уражаються також нирки за рахунок порушення фільтраційної здатності, підшлункова залоза, оскільки алкоголь гальмує її секреторну діяльність. Діагностика поєднаної патології певною мірою утруднена, що спричиняє діагностичні помилки.

Метою роботи є вивчення впливу хронічної алкогольної інтоксикації на перебіг лептоспірозу, зокрема, на клініко-патогенетичні аспекти ураження нирок і печінки.

Матеріали і методи

Проведені клініко-лабораторні зіставлення при лептоспірозі у 130 пацієнтів, які не зловживали алкоголем, і у 15 осіб,

які страждали на хронічний алкоголізм. Під спостереженням були чоловіки віком від 18 до 68 років. Серед хворих з тяжкою формою лептоспірозу 23 % були пацієнти з числа тих, які не зловживали алкоголем, і 80 % в анамнезі вказували на алкоголізм. У всіх пацієнтів діагноз лептоспірозу був підтверджений серологічно – реакцією мікроаглютинації. Крім клінічного обстеження, в динаміці хвороби проведені загальноклінічні дослідження крові й сечі, визначення в сироватці крові білірубіну, активності АлАТ, креатиніну, сечовини, білкових фракцій, тимолової проби. За необхідності проводили ультразвукове та доплерографічне дослідження печінки, нирок, комп'ютерну томографію, рентгенологічне дослідження. Всі матеріали роботи, на основі яких робились висновки, піддані статистичному аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено, що хворі на лептоспіроз із алкогольним анамнезом госпіталізуються раніше, ніж хворі контрольної групи. 25 % таких пацієнтів госпіталізовані в хірургічні відділення зі скаргами на різкі розлиті болі в животі (11 %) чи із сильними поперековими болями (14 %); 57 % – у реанімаційні відділення з явищами гострої ниркової недостатності (здебільшого в стадії олігурії); 10 % – у терапевтичні відділення з попереднім діагнозом гострого панкреатиту чи холециститу; 8 % – в інфекційні стаціонари з підозрою на лептоспіроз. Характерним є пізнє утворення антитіл до збудника. Так, у 85 % пацієнтів РМА була позитивною після 12-16 днів перебування в стаціонарі, у 10 % пацієнтів – до 10-го дня і у 5 % – після 20 днів перебування в стаціонарі (третє повторне дослідження на РМА).

При спробі виділити початковий період у пацієнтів із хронічною алкогольною інтоксикацією зіткнулись з певними труднощами. У хворих на лептоспіроз із хронічною алкогольною інтоксикацією спостерігались найрізноманітніші комбінації проявів, найчастішими з яких були нездужання, розлитий біль у животі, блювота, олігурія, болі голови, міалгії, діарея. Температура коливалась від 37,2 до 38,8 °C у 98 %. Початковий період у таких

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пацієнтів коротший, ніж у контрольній групі, і відзначається полісиндромністю. Терміни госпіталізації пізніші на 3-7 днів (очевидно, у зв'язку з наявністю звиклих клінічних симптомів для цієї категорії пацієнтів, їх соціальним статусом).

У всіх пацієнтів із фоною хронічною алкогольною інтоксикацією була жовтянична форма лептоспірозу (з білірубінемією вище 160 мкмоль/л), з різко вираженою і прогресуючою інтоксикацією (різка слабкість, повторна блювота, біль голови), повторними тривалими температурними хвилями. Тривалість жовтяниці перевищувала 20 днів у 22 % пацієнтів контрольної групи, у 72 % – із супутнім хронічним алкоголізмом ($P < 0,05$). Збільшення печінки спостерігали у всіх хворих на лептоспіроз із супутньою хронічною алкогольною інтоксикацією і у 65 % хворих у контрольній групі. Зменшення розмірів печінки в динаміці хвороби в осіб з фоною патологією тривало довше і при виписуванні з лікарні печінка залишалась у них збільшеною, тоді як у пацієнтів контрольної групи у 91 % осіб ($P < 0,05$) розміри печінки нормалізувалися.

Виявлена чітка залежність збільшення частоти клінічних проявів порушення функції нирок і печінки в осіб, які зловживали алкоголем. Яскравішим був нирковий синдром, який характеризувався болями в попереку, зменшенням діурезу аж до анурії, змінами в сечі і ренальних показниках крові.

У клінічній картині хворих із фоном алкоголізмом поряд з типовими ознаками лептоспірозу (гострий початок, міалгії в литкових м'язах, жовтяниця, олігурія) визначаються симптоми, що характерні для алкоголізму: тремор пальців рук, порушення серцевого ритму, підвищена збудливість, гіперестезія, розлади сну, відчуття тривоги й страху. У цих пацієнтів частіше було багаторазове блювання, частіші випорожнення, що пов'язано з наявністю хронічних захворювань органів травлення, ферментативної недостатності та порушенням біоценозу кишечника.

Лептоспіроз у хворих, які страждають на хронічний алкоголізм, має тяжкий перебіг у зв'язку з фоном токсичним ураженням організму. У всіх пацієнтів з фоном алкоголізмом розвивалась гостра ниркова недостатність з анурією, яка тривала ($2,3 \pm 1,7$) доби. Показники сечовини, креатиніну крові перевищували такі у пацієнтів, які не страждали на хронічний алкоголізм, у 2,9-3,7 разу ($P < 0,01$).

Встановлено, що у 80 % хворих із тривалою алкогольною інтоксикацією виражений геморагічний синдром (крововиливи в склери, геморагічна висипка, крововиливи у місцях ін'єкцій, носові кровотечі) – проти 23,1 % у контрольній групі ($P < 0,05$).

У процесі спостереження виявлено певні зміни в органах серцево-судинної системи: спостерігалися зміщення границь серця, глухість тонів, часто виникали аритмії, знижувався артеріальний тиск.

З боку органів дихання в осіб з фоною патологією в період розпалу недуги пацієнтів турбували кашель, кровохаркання, а рентгенологічно були виявлені вогнища затемнення у 46,6 % таких хворих, у контрольній – лише в 7 % ($P < 0,05$).

Період реконвалесценції на ($15,7 \pm 3,1$) дня був довшим в осіб з тривалою алкогольною інтоксикацією ($P < 0,05$).

Висновки

1. Клінічні прояви початкового періоду лептоспірозу можуть маскуватись симптомами алкогольної інтоксикації травного каналу, печінки, підшлункової залози, нирок і нервової системи.

2. Лептоспіроз має переважно тяжкий перебіг у пацієнтів з фоном алкогольним ураженням організму.

3. Характерні швидкі темпи розвитку гострої ниркової недостатності, геморагічного синдрому та поліорганної патології.

4. Період реконвалесценції у таких пацієнтів значно триваліший, з рецидивами.

Література

1. Воробьев Л.П., Маев И.В. Особенности клиники и патогенеза заболеваний желудочно-кишечного тракта при алкоголизме // Сов. медицина. – 1987. – № 2. – С. 39-44.
2. Бродов Л.Е., Лукомская М.И., Малеев В.В. и др. Пищевые токсикоинфекции у больных хроническим алкоголизмом // Там же. – 1985. – № 4. – С. 106-111.

PECULARITIES OF LEPTOSPIROSIS COURSE IN PEOPLE ABUSING ALCOHOL

O.Ya. Pryshliak

SUMMARY. Clinical and laboratory investigations of patients with leptospirosis accompanied by alcohol intoxication have been carried out. The clinical manifestations of leptospirosis primary period have been revealed to be disguised by symptoms of alcohol intoxication. Leptospirosis in such patients has a severe course with rapid rate of development of acute renal failure, hemorrhagic syndrome and polyorganic pathology. Convalescence period in patients with background pathology is much more lingering and it causes the relapses more often.

Н.А. Васильєва, М.І. Жилиєв, О.Л. Івахів

ВПЛИВ TORCH-ІНФЕКЦІЙ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

При лабораторному обстеженні 121 вагітної з обтяженим акушерським анамнезом на TORCH-інфекції у 89,2 % діагностовано хронічну CMV-інфекцію, у 49,6 % – хронічний токсоплазмоз без будь-яких клінічних проявів. Антитіла класу IgM до відповідних збудників виявлено у 40,7 і 15,0 %. Медикаментозна терапія була показана лише при наявності ознак реактивації процесу (клінічних, імунологічних) і виявилась ефективною при її застосуванні в I і II триместрах.

Актуальність проблеми TORCH-інфекцій на сьогодні не викликає сумнівів. З одного боку, вони становлять реальну загрозу для виникнення серйозної акушерської і педіатричної патології при антенатальному інфікуванні плода; з іншого – до 30 % (а за даними французьких вчених – до 75 %) жінок дітородного віку мають антитіла до токсоплазм [1]; інфікованість цитомегаловірусом (CMV) дорослих велика – від 88,1 до 100 % вагітних [2]; вірусами простого герпесу інфіковано майже 90 % населення Земної кулі [3]. Урогенітальний хламідіоз (УГХ) займає за розповсюдженням друге місце після грипу, на нього страждає 30-60 % жінок активного статевого віку (16-40 років) з негонококовими ураженнями урогенітального каналу [4]. Однак нехтування відсутністю клінічних проявів хвороби призводить до гіпердіагностики [5, 6].

Досі не розроблені чіткі рекомендації щодо діагностики TORCH-інфекцій у вагітних і показання для їх спостереження і лікування.

Вірусні інфекції матері призводять до появи 2 500 новонароджених з клінічними ураженнями на кожні 100 тис. пологів.

Внутрішньоутробне, або перинатальне, інфікування можливе: трансплацентарно, трансцервікально, під час пологів, а також при тісному контакті з хворою матір'ю, через пошкоджену шкіру, мацеровані слизові оболонки, через материнське молоко.

У вагітних ці інфекції часто перебігають безсимптомно у вигляді носійства або з нечіткою гриппоподібною симптоматикою, але це не виключає розвитку тяжкої патології у дитини. Хронічні фор-

ми інфекції можуть загострюватись під впливом таких факторів, як стрес, різні інші захворювання, білкове голодування, несприятливі екологічні чинники тощо. Вони спричиняють порушення імунного статусу вагітної, а сама вагітність, навіть нормальна, через гормональні зміни підвищує сприйнятливості жінки до інфекції [7].

Основні клінічні прояви токсоплазмозу у матері – збільшення різних груп лімфовузлів, субфебрилітет, міалгії, помірна загальна інтоксикація; можливі також міокардит, пневмоніт, висипання на шкірі, хореї, ретиніт, симптоми ураження ЦНС; у пацієнок з імунodefіцитом – тенденція до генералізації патологічного процесу. Цитомегалія проявляється легким гриппоподібним захворюванням, субфебрилітетом, генералізована форма на фоні імунodefіциту – пневмонією з млявим перебігом, гепатомегалією, збільшенням у крові числа мононуклеарів. Герпетичні інфекції характеризуються ураженням шкіри і слизових оболонок, очей; особливу небезпеку становить для вагітних генітальний герпес. Клінічні прояви урогенітальної форми хламідіозу – уретрит, бартолініт, кольпіт, ендцервіцит.

TORCH-інфекції звичайно розвиваються на несприятливому фоні – у хворій жінки часто виявляються різноманітні ускладнення вагітності та пологів – токсикоз, нефропатія, фетоплацентарна недостатність, мало- і багатоводдя, передчасні пологи, викидні.

Збудники TORCH-інфекцій уражають багато тканин і органів плода. Ступінь ураження залежить від вірулентності збудника, масивності інфекції, строків гестації. Найінтенсивніше тератогенна дія збудників проявляється у перші 12 тижнів вагітності, тобто у період органогенезу плода, внаслідок чого виникають вади розвитку. Вже сформовані органи менше піддаються впливу інфекційного чинника, але в цей період можливе зараження плода і розвиток внутрішньоутробної інфекції. Так, при захворюванні вагітної на краснуху у I триместрі ураження плода досягають 67 %, у II – 33 % і значно менше – у III. Те ж спостерігається і при ЦМВІ. Навпаки, при токсоплазмозі

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

і хламідіозі ризик трансплацентарної передачі зростає із збільшенням терміну вагітності: від 14-25 % у I триместрі до 65 % – у III [7].

При зараженні у III триместрі дитина часто народжується з латентним перебігом інфекції без ознак явного ураження органів або лише з пошкодженням їх функціональних механізмів; захворювання може виявлятися у пізніші строки життя – від 2 тиж. - 3 міс. до декількох років, спричиняючи незворотні ураження органів і систем, аж до розумової відсталості дитини. Крім того, латентний перебіг ЦМВІ, герпетичної інфекції, краснухи супроводжується тривалим виділенням збудника з організму дитини, що становить епідемічну небезпеку для оточуючих.

Важливою особливістю TORCH-інфекцій у новонароджених є частота їх асоціацій і схожість їх клінічних проявів незалежно від етіології захворювання – від безсимптомного до вираженого, іноді бурхливого процесу; тривалість і рецидивний характер хронічної форми інфекції; зниження імунітету; значна частота народження недоношених дітей або із затримкою внутрішньоутробного розвитку, що ускладнює перебіг недуги. Загальними ознаками захворювання є ураження центральної нервової системи у вигляді мікро- чи гідроцефалії, крововиливів, кальцифікатів, енцефаліту і менінгоенцефаліту з порушенням рухової сфери і м'язового тону (судоми, контрактури), слуху і зору (хоріоретиніт, увеїт, катаракта) та ін. Не менш тяжкі наслідки спричиняють генералізовані форми захворювання із загальною інтоксикацією, ураженням різних органів і систем (пневмонія, гепатит, гепатоспленомегалія, жовтяниця, шкірні висипання, геморагічний синдром, уроджені вади різних органів). Дуже часто виникають різні бактерійні ускладнення, аж до сепсису.

При інфікуванні жінки токсоплазмами в I половині вагітності у новонародженої дитини відзначається характерна триада: хоріоретиніт, глухота, внутрішньомозкові кальцифікати, розташовані дифузно. Інфікування в III триместрі призводить до ураження ЦНС, очей або гострої генералізованої форми, частіше у недоношених дітей. При хронічному токсоплазмозі спостерігаються хвилеподібна гарячка, ураження ЦНС та інших органів, що призводить до інвалідності і відставання у розумовому розвитку.

ЦМВІ у 90 % новонароджених перебігає безсимптомно. У недоношених чи при морфофункціональній незрілості може розвинути тяжке захворювання з ураженням гемопоетичної системи, легень, печінки, сечостатевої системи і майже

у 100 % – слинних залоз. Ураження ЦНС – від зниження рефлексів і появи кальцифікатів до розвитку глухоти, енцефаліту, менінгоенцефаліту. Значно рідше спостерігаються природжені вади серця і крупних судин, часто приєднуються інші інфекції і гнійний процес. При хронічному перебігу ЦМВІ пізніми наслідками можуть бути втрата слуху, порушення рухового, розумового, мовного розвитку і навіть смерть.

У новонароджених може розвинути стерта форма герпетичної інфекції з незначним підвищенням температури тіла і поодинокими везикулярними висипаннями та клінічно поліморфна (генералізована), хоча майже у третини дітей із системними ураженнями або пошкодженням ЦНС може не бути жодних зовнішніх проявів. Значно рідше діти народжуються недоношеними, з геморагічним синдромом, ураженнями печінки, легень, головного мозку, Герпетичний енцефаліт чи енцефаломієліт майже у 50 % закінчується летально або психічними захворюваннями із сліпотою, глухотою, нецукровим діабетом.

Найчастішою формою хламідіозу новонароджених є офтальмохламідіоз – гіперемія кон'юнктив, злипання повік після сну, але без гнійних виділень і порушення зору. Можливий початок із синдрому дихальних розладів різного ступеня тяжкості; пневмонія має торпідний хвилеподібний перебіг на тлі незначно підвищеної або нормальної температури, супроводжується ціанозом, задишкою; фізикальні та рентгенологічні дані відносно скупі. На 2-3-му тижні приєднується нападopodobний кашель з в'язким харкотинням. У гострому періоді хвороби значно підвищений лейкоцитоз із зсувом лейкоформули вліво та еозинофілією. Діти часто народжуються недоношеними або з гіпотрофією, у них бувають ураження інших органів, включаючи ЦНС.

Бажано здійснювати лабораторне обстеження усіх вагітних на TORCH-інфекції, особливо жінок з обтяженим акушерським анамнезом.

Матеріали і методи

Протягом 2001-2003 рр. під спостереженням в обласному токсоплазмозному центрі була 121 вагітна віком від 17 до 38 років. Жінок обстежували на наявність токсоплазмозу, цитомегаловірусної і герпетичної інфекцій, хламідіозу. Приводом для обстеження на TORCH-інфекції був обтяжений акушерський анамнез або виявлена патологія даної вагітності. У 61 жінки вагітність була першою, у 40 – другою, у 16 – третьою, по 2 – четвертою і п'ятою.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для діагностики застосовували ІФА з визначенням антитіл класів IgM, IgG щодо відповідних збудників, в окремих випадках – пряму імунофлюоресценцію.

Результати досліджень та їх обговорення

З 86 попередніх вагітностей (60 жінок) народилися здоровими лише 27 дітей (31,4 %); 2 дитини недоношені (одна з них померла), 4 дитини померли в першу добу після народження (у 3 з них патанатомічно виявлено токсоплазми у внутрішніх органах), ще одна дитина народилася живою, але з множинними вродженими вадами розвитку, 2 дитини народилися мертвими (одна з них перенесена), ще 1 дитина з вродженим гепатитом. У 6 випадках зроблено аборт. 35 вагітностей закінчились викиднями в різні терміни, 4 вагітності завмерли, 1 – була позаматковою, 1 – міхуровий занос, у 2 випадках зроблено переривання вагітності за медичними показаннями у термін 20-21 тиждень (1 – множинні вади плода, 1 – гідроцефалія; патанатомічно – поєднання токсоплазмозу і CMV-інфекції).

Для порівняння, за даними обласного полового будинку, з узятих на облік в 2002 р. 1 492 вагітностей лише 20 (1,3 %) закінчились абортами за медичними показаннями; схожа ситуація у 2003 р. (1,3 %).

Клінічних проявів TORCH-інфекцій у вагітних не було.

Лабораторне обстеження на TORCH-інфекції проведено у першому триместрі вагітності лише 16 жінкам, у другому – 67, третьому – 38, незважаючи на попередню госпіталізацію в ранні терміни вагітності і обтяжений акушерський анамнез. Крім того, 9 пацієнток обстежені напередодні даної вагітності: 7 з них – після попередньої невдалої вагітності, 2 – у зв'язку із хворобою. Результати обстеження наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати лабораторного обстеження вагітних з TORCH-інфекцією

Хвороба	Клас Ig	Серопозитивні	
		n	%
CMV-інфекція	IgG	108	89,2
	IgM	44	40,7
Токсоплазмоз	IgG	60	49,6
	IgM	9	15,0
Хламідіоз	IgG	13	10,7
	IgA	6	46,1
Герпетична інфекція	IgG	17	14,0
	IgM	5	35,7

У 108 (89,2 %) обстежених жінок виявлено антитіла до CMV, у тому числі класу IgM – 44 (40,7 %), що могло свідчити швидше про реактивацію хронічної інфекції, ніж про первинне інфікування. У 60 (49,6 %) жінок визначались антитіла до токсоплазм, класу IgM – у 9 (15,0 % з них). У 13 (10,7 %) вагітних виявлено антитіла до хламідій, у тому числі IgA – у 6 (46,1 %), ще в одній – знайдені хламідії в мазку методом прямої імунофлюоресценції. Серопозитивні до вірусів простого герпесу були 17 (14,0 %) жінок, у тому числі IgM виявлено у 5 (35,7 %). Крім того, у 2 пацієнток мало місце клінічне загострення процесу – герпетичні висипання (в 15 і 16 тиж. вагітності), у 6 відзначено тривалий субфебрилітет, ще у 2 – ГРВІ і в 1 – фарингіт.

Відомо, що антитіла IgG можуть зберігатися тривалий час і свідчать про хронічний перебіг або реконвалесценцію і лише IgM є показником активності процесу, його загострення, реактивації. Діагностувати вроджену інфекцію у дитини можна лише після одночасного обстеження матері і дитини, оскільки у новонародженого антитіла IgG можуть бути материнського походження. І лише наявність у пуповинній крові антитіл класу IgM, які не передаються трансплацентарно, свідчить про природжену інфекцію.

Під час даної вагітності у більшості жінок була загроза переривання вагітності, багато- (22) або маловоддя (14), гестаційні набряки з протеїнурією (5), фетоплацентарна недостатність (51), ущільнення (1) і гіперплазія плаценти (3), первинна слабкість пологової діяльності (5), передчасний розрив навколоплодової мембрани (7), прееклампсія (1). У 27 жінок діагностовано анемію. Вагітність перебігала на фоні дифузного зобу (1), ендокринопатій (4), фіброміоми матки (1), після видалення одного яєчника (1).

Хронічна гіпоксія плода мала місце у 26 жінок, у 3, за даними УЗД, відзначено симптоми внутрішньоутробного інфікування плода, у 4 – мутні навколоплодові води, у 5 – симптоми затримки розвитку плода, у 3 – гіпотрофія плода.

У 17 випадках довелося застосувати кесарський розтин.

Лише 1 вагітність з числа спостережуваних закінчилась мертвонародженням (пізній викидень у 28 тиж.), інші – народженням живих дітей (у тому числі 2 – передчасні пологи), з яких масою менше 3 кг – 17 (з них у 9 матерів CMV IgM).

Більшість протівірусних препаратів під час вагітності протипоказані через їх тератогенну дію, тому при лікуванні жінок, яких спостерігали, їх не застосовували. Показанням для призначення етіо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тропної терапії вважали наявність клінічних ознак загострення процесу або антитіл класу IgM.

Усім пацієнткам проводили імунотерапію з використанням препаратів ехінацеї та вітамінних комплексів. 9 жінок проліковані перед настанням даної вагітності, 53 – під час вагітності. Протитоксоплазмові препарати (трихопол) отримали в II і III триместрах 3 жінки, в яких не можна було з певністю виключити свіже інфікування під час вагітності. При хламідіозі застосовували антибіотики, в основному роваміцин. Для лікування CMV-інфекції у 25 жінок використали специфічний анти-CMV імуноглобулін. Крім того, 26 жінок отримували герпевір і циклоферон, як правило, у поєднанні.

Кращі результати лікування (за одним з показників – народження дітей з малою масою) отримано у жінок, які обстежені на TORCH-інфекції в I триместрі вагітності і відповідно своєчасно проліковані; у виявлених і лікованих в II триместрі позитивні результати були лише у кожної другої, в III триместрі лікування виявилось неефективним.

У той же час, за даними обласної патологоанатомічної служби, у 2002 р. в області зареєстровано випадки антенатальної (11), інтранатальної (2) і постнатальної (14) загибелі дітей через внутрішньоутробні TORCH-інфекції, а також 34 пізні викидні – токсоплазмоз (24), CMV-інфекція (26), їх поєднання (10), герпес (1). Слід відзначити, що з цих вагітних лише одна була обстежена на TORCH-інфекції під час вагітності.

На нашу думку, доцільно дотримуватись наступної тактики щодо TORCH-інфекцій у вагітних.

1. Цілеспрямоване обстеження на TORCH-комплекс жінок після несприятливого завершення попередньої вагітності.

2. Планування наступної вагітності тільки після проведеного специфічного лікування і досягнення стійкої ремісії.

3. Токсоплазмоз є небезпечним для плода тільки при свіжому зараженні матері під час вагітності; в однієї жінки дитина з вродженим токсоплазмозом може народитися лише раз у житті [8]. Наявність антитіл до 8-12 тиж. вагітності та тривалий перебіг хронічного токсоплазмозу роблять природжений токсоплазмоз дитини малоімовірним. Багаторазові викидні не тільки не можуть бути викликані токсоплазмозом, а й виключають таку ймовірність. Не показано переривання вагітності жінкам з хронічним токсоплазмозом, а тим більше – з інтапарантними формами; у таких випадках навіть загострення патологічного процесу у вагітних не загрожує плоду проникненням токсоплазм через плаценту.

При виявленні достовірної інвазії токсоплазмами в період вагітності (сероконверсія), незалежно від форми (гострий, підгострий чи інтапарантний токсоплазмоз), необхідно забезпечити комплексне лікування із застосуванням етіотропних засобів. Проте призначення хіміотерапевтичних препаратів у ранні терміни вагітності (до 3 міс.) категорично протипоказане з огляду на їх тератогенну дію, а сульфаніламідів – протягом всієї вагітності [2]. У разі необхідності лікування можна обмежитись курсом вакцинотерапії та загальнозміцнювальними засобами або застосовують піриметамін (дараприм, тиндурин), далагіл (хінгамін), метронідазол (трихопол) в середніх терапевтичних дозах протягом 5 днів двома циклами із 7-10-денною перервою. При можливості курс лікування доцільно повторити через 1-1,5 міс.

4. Під час вагітності протипоказані протівірусні препарати. За необхідності у лікуванні вагітних з герпетичними інфекціями, у тому числі CMV-інфекцією, може бути застосований людський специфічний протицитомегаловірусний (або протигерпетичний) імуноглобулін – 3-5 ін'єкцій внутрішньом'язово 1 раз на тиждень. Проте виробник гарантує ефективність терапії при початку її у перші 12 тиж. вагітності. Може бути рекомендовано (обережно!) застосування індуктора ендogenous інтерферогенезу циклоферону внутрішньом'язово за схемою – 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дні, а також неспецифічна імунотерапія ехінацеєю, імуналом, елеутерококом тощо.

Після завершення вагітності за показаннями можна призначити повноцінний курс лікування протівірусними засобами, препаратом вибору є ганцикловір (цимевен) у дозі 5 мг/кг маси тіла 2 рази на день внутрішньовенно 15 днів і далі – підтримувальна доза 6 мг/кг/день протягом 2-6 тиж. При безперервно рецидивній герпетичній інфекції з частими рецидивами можливе застосування герпетичної вакцини.

Обов'язкове лікування хламідіозу у вагітної, оскільки зараження дитини можливе під час пологів. Може бути рекомендований курс роваміцину або еритроміцину (після 12 тиж. гестації), при уреплазмозі і мікоплазмозі перевагу слід віддавати кліндамицину.

Висновок

Обстеження на TORCH-інфекції вагітним потрібно проводити якомога раніше – у I триместрі або, за наявності обтяженого акушерського анам-

незу, напередодні вагітності, що планується. Медикаментозна терапія показана лише за наявності ознак реактивації процесу (клінічних, імунологічних), дуже обережно, з використанням дозованих при вагітності препаратів.

Література

1. Казанцев А.П. Токсоплазмоз. – Л.: Медицина, 1985. – 168 с.
2. Безнощенко Г.Б., Долгих Т.И., Кривчик Г.В. Внутриутробные инфекции (вопросы диагностики и врачебной тактики). – М.: Медкнига, Н. Новгород: НГМА, 2003. – 88 с.
3. Руденко А.О., Муравська Л.В. Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 5-11.
4. Позняк А.Л., Лобзін Ю.В. Рациональні схеми антибіотикотерапії генералізованих форм хламідійної інфекції // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 1. – С. 56-59.
5. Марков І.С. Лікування і профілактика токсоплазмозу препаратом Токсобін – специфічним імуноглобуліном людини проти токсоплазми // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6.05.2004 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 268-272.

6. Тітов М.Б., Малиновський Б.І. Деякі проблеми токсоплазмозу // Там само. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 288-291.

7. Трубіна Л.М., Кольцова І.Г. TORCH-інфекції в неонатології і педіатрії // Інфекційні хвороби. – 1999. – № 4. – С. 5-10.

8. Діагностика і профілактика токсоплазмозу у вагітних і дітей: Методичні рекомендації / Агасієва Е.О., Венцовський Б.М., Ковальова Н.М. та ін. // Інфекційні хвороби. – 1996. – № 1. – С. 48-51.

TORCH-INFECTIOUS INFLUENCE ON PREGNANCY COURSE

N.A. Vasylieva, M.I. Zhyliayev, O.L. Ivakhiv

SUMMARY. At laboratory examination of 121 pregnant women with burden obstetrical anamnesis on TORCH-infections in 89,2 % was diagnosed chronic CMV-infection, in 49,6 % – chronic toxoplasmosis without any clinical manifestations. Antibodies of IgM type to corresponding pathogenes were revealed in 40,7 and 15,0 %. Medicamentous therapy was prescribed only at the availability of signs of reactivation process (clinical, immunologic) and was effective at its application in the I-st and II-nd trimesters.

© Пипа Л.В., Суботенко В.В., 2004
УДК 617.7-053.2:616.993.1

Л.В. Пипа, В.В. Суботенко

ОЧНИЙ ТОКСОПЛАЗМОЗ ДІТЕЙ

Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
Хмельницька обласна дитяча лікарня

Вивчено клінічні особливості очної форми вродженого і набутого токсоплазмозу. Токсоплазмозну інфекцію у дітей діагностовано за допомогою імуноферментного та імуногенетичного методів. За період з 1998 по 2003 рр. офальмотоксоплазмоз діагностовано у 30 дітей. Ураження очей при вродженому токсоплазмозі виявлено як у період новонародженості (у 5 дітей), так і у віддалені строки (у 8), що проявилось двобічною катарактою, колобомою, нейроретинітом, прогресуючою міопією, внаслідок чого розвинулась сліпота у 5 дітей. Очна форма набутого токсоплазмозу частіше була у дітей підліткового віку, проявляючись однобічним нейрохоріоретинітом, увеїтом,

пігментною дегенерацією сітківки, помутнінням склоподібного тіла. Ефективність проведеної специфічної терапії кращою була у дітей з набутою очною формою токсоплазмозу і залежала від вчасної його діагностики.

Актуальність вивчення очного токсоплазмозу зумовлена тим, що він є одним з найтяжчих захворювань у дітей. Вроджені форми токсоплазмозу зумовлені здатністю паразита проникати трансплацентарно до плода, пошкоджуючи головний мозок і очний аналізатор. Згідно із сучасними уявленнями, офальмотоксоплазмоз є клініко-імунологічною і соціальною проблемою. За даними російських ав-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

торів [1-3], токсоплазмозна інфекція в етіології увеїтів складає від 2 до 70 %. Деякі зарубіжні офтальмологи вважають токсоплазмоз однією з основних причин розвитку задніх і генералізованих увеїтів, що складає 22-90 % [4, 5]. У 39 % хворих дітей з увеїтами виявлено токсоплазмозну природу захворювання [6]. При несвоєчасній діагностиці і лікуванні офтальмотоксоплазмоз веде до формування інвалідності у дітей. Крім того, вроджений токсоплазмоз може проявитися ураженням центральної нервової системи, слухового аналізатора та органу зору навіть через десятиліття [4, 7]. За даними МНДІ очних хвороб ім. Гельмгольца, сліпота при увеїтах досягає 23,4 %, інвалідність – від 3,6 до 34 % [4]. Очний токсоплазмоз є найчастішою причиною однобічної втрати зору [8].

Метою роботи було вивчення клінічних проявів очної форми вродженого і набутого токсоплазмозу, а також оптимізація методів його комплексної діагностики із застосуванням сучасних серологічних та імуногенетичних досліджень.

Матеріали і методи

Відповідно до поставленої мети обстежено на токсоплазмоз 78 дітей, які перебували на лікуванні в очному відділенні Хмельницької обласної дитячої лікарні з явищами хоріоретиніту з 1998 по 2003 рр. Токсоплазмозну природу його підтверджено у 17 дітей. Крім того, серед обстежених на токсоплазмоз пацієнтів в інших дитячих медичних закладах міста й області діагностовано очний токсоплазмоз у 15 хворих, що разом склало 32 випадки офтальмотоксоплазмозу.

З метою діагностики токсоплазмозу і стадії інфекційного процесу досліджували кров на імуноферментному аналізаторі закритого типу фірми Хоффман Ля-Рош з використанням специфічних тест-систем цієї ж фірми та на приборі «Аналізатор імуноферментний АІФ-Ц-01с» (Білорусія), використовуючи діагностичні набори «*Toxoplasma gondii* IgG ELISA «HUMAN» і «*Toxoplasma gondii* IgM ELISA «HUMAN». ДНК *T. gondii* визначали на лабораторному ПЛР-комплексі фірми «Біоком» (Росія). Використовували тест-системи для ампліфікації ділянки (фрагменту) ДНК-токсоплазм «АМПЛІ СЕНТ-100-R. *Toxoplasma gondii*» Інституту епідеміології (Росія). Крім того, у 5 дітей з очною формою токсоплазмозу визначали

авідність антитіл класу IgG за допомогою імунодіагностичних наборів для автоматичного методу ELFA (ферментзв'язане флуоресцентне дослідження, VIDAS Toxo AVIDITY, BioMerieux, Франція) [9, 10].

Наявність сероконверсії при паралельному тестуванні 2 сироваток хворого свідчить про інфікування токсоплазмами. На користь гострого чи хронічного процесу свідчитиме наростання титру антитіл класу IgG у 2 рази і більше в парних сироватках, взятих з інтервалом не менше 3 тижнів, і наявність специфічних антитіл класу IgM. Доповнює діагностику токсоплазмозу і допомагає встановити гостроту процесу визначення авідності антитіл класу IgG [9-11]. Однак при очному токсоплазмозі титр IgG, як правило, низький, а IgM, у більшості випадків, не визначаються, тому при наявності типових уражень очей і позитивної реакції на IgG більшість авторів вважають діагноз встановленим.

Проводили диференційну діагностику з іншими етіологічними чинниками хоріоретиніту у дітей, а саме, герпетичним, у тому числі цитомегаловірусним, туберкульозним, сифілітичним, грибковим, діабетичною ретинопатією, лейкомічними та ревматичними інфільтратами сітківки. При наявності ознак набряку диску зорового нерву огляд дитини проводився повторно, так як явища хоріоретиніту можуть з'явитися через 2 тиж. після перших ознак запалення [12].

Результати досліджень та їх обговорення

Серед обстежених дітей токсоплазмозну природу ураження очей діагностовано у 32 пацієнтів. У таблиці 1 наведено вікову структуру і залежність від статі дітей з очною формою вродженого та набутого токсоплазмозу. Очну форму вродженого токсоплазмозу діагностували при двобічному ураженні органів зору, набуту – при односторонньому ураженні очей.

У 5 дітей з вродженим токсоплазмозом двобічне ураження органу зору діагностовано зразу ж при госпіталізації або в перші місяці життя, у 8 дітей (61,6 %) мала місце віддалена реактивація вродженого токсоплазмозу з ураженням органу зору. При набутому токсоплазмозі ураження очей переважно спостерігалось у підлітковому віці (84,3 %). У дітей з очною формою набутого токсоплазмозу частіше був патологічний процес зліва (58,8 %).

Таблиця 1

Розподіл дітей з очним токсоплазмозом залежно від віку, статі, шляхів інфікування

Шлях інфікування	Вік (роки)				Стать	
	0-1	2-3	4-7	8-16	чол.	жін.
Вроджений (n=13)	5	0	3	5	5	8
Набутий (n=19)	0	0	3	16	5	14

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Офтальмотоксоплазмоз трапляється як серед хлопчиків, так і серед дівчаток, однак вища захворюваність спостерігається серед дівчаток (73,7 %).

Серед хворих дітей, у яких токсоплазмоз перебігав з ураженням органу зору, переважали підлітки.

Клінічні прояви офтальмотоксоплазмозу при внутрішньоутробному і постнатальному інфікуванні дітей значно відрізняються. Так, при вродженому токсоплазмозі з ураженням очного аналізатора мали місце двобічна катаракта з субатрофією зорових нервів у 2 дітей, вроджена косокість у поєднанні з ураженням сітківки – у 3, двобічна пігментна дегенерація сітківки в макулярній зоні з різким зниженням гостроти зору – у 5, колобома судинної оболонки – у 3, прогресуюча міопія – у 2 дітей. При очній формі набутого токсоплазмозу однобічний хоріоретиніт мав місце у 9 хворих, генералізований увеїт – у 5, помутніння склоподібного тіла – у 5, пігментна дегенерація сітківки, яка є свідченням давнього патологічного процесу з боку сітківки, – у 5, субатрофію та атрофію зорового нерву, косокість, епісклерит виявляли в поодиноких випадках. У 12 дітей мало місце різке зниження гостроти зору. У тих випадках, де свіже вогнище запалення або відкладення пігменту відбувалося в позамакулярній зоні, зниження гостроти зору не було. Слід відзначити, що токсоплазмозне ураження очей при набутому токсоплазмозі без проведення специфічного лікування хронічне і характеризується рецидивним перебігом [8]. Рецидив набутого токсоплазмозу очей зумовлений тривалою персистенцією збудника в тканинах ока і періодичним вивільненням токсоплазм із цист. У тканинах ока при цьому може розвиватися запальний процес на кшталт реакції гіперчутливості негайного типу (клінічно це проявляється гострим запаленням) або за типом гіперчутливості уповільненого типу (клінічно про-

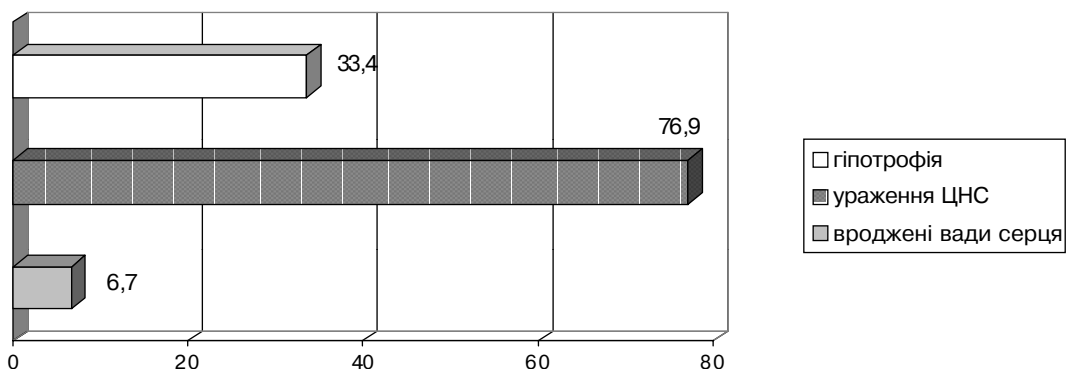
являється в'ялим перебігом, хронічним запаленням). При набутій токсоплазмозній інфекції очей спостерігається ураження всіх оболонок ока, зорового нерва і зовнішніх м'язів очного яблука. Як при природженій, так і при набутій токсоплазмозній інфекції очей частіше спостерігається запалення увеального тракту та сітківки. Однак, при набутому токсоплазмозі ураження очей, на відміну від вродженого, однобічне.

Відомо, що хронічний токсоплазмоз, до якого належить його очна форма, – це захворювання всього організму з переважним ураженням того чи іншого органу. Проаналізувавши скарги, об'єктивні дані, дані лабораторних та інструментальних обстежень, виявили, що у дітей з вродженим токсоплазмозом ураження органу зору поєднувалось з ураженням центральної нервової системи (ЦНС), вродженими вадами розвитку, пренатальною і прогресуючою постнатальною гіпотрофією (мал. 1). Одна дитина померла у віці 7 міс. через наявність множинних вад розвитку, несумісних з життям. З боку очного аналізатора в дитини мала місце колобома. Наявність множинних вад розвитку з боку ЦНС і органу зору свідчить про хронічний процес, тобто раннє внутрішньоутробне інфікування.

При первинному набутому зараженні *T. gondii* крім ураження очей виявили у хворих ураження ЦНС, лімфатичних вузлів, травного каналу, зміни з боку серця, анемію (мал. 2).

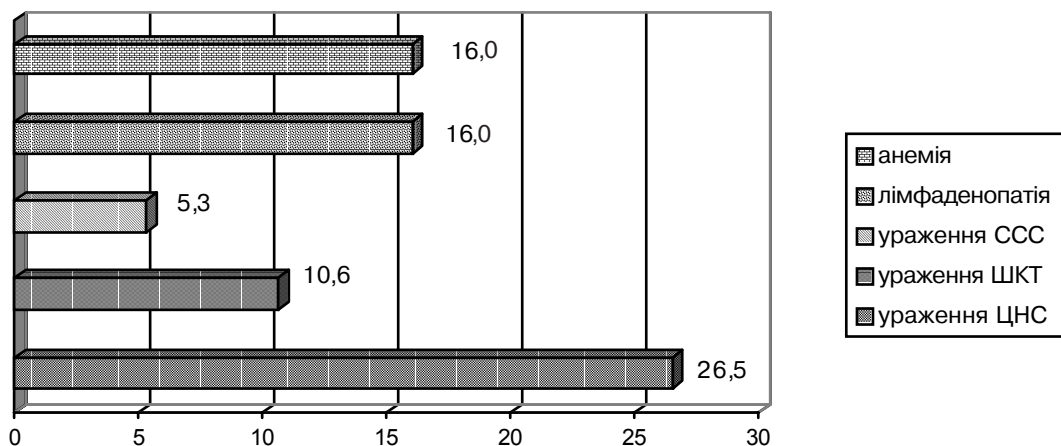
Під час первинного обстеження дітей методом імуноферментного аналізу виявлено широкий діапазон величин підвищених титрів специфічних антитіл класу IgG (табл. 2). В однієї дитини з вродженим токсоплазмозом діагноз встановлено посмертно.

Як свідчать дані таблиці 2, при очному токсоплазмозі у дітей з вродженим і набутим токсоплазмозом були низькі та середні рівні специфічних антитіл класу IgG. З 8 обстежених дітей (5 – з врод-



Мал. 1. Частота (%) ураження органів і систем у дітей з очною формою вродженого токсоплазмозу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Частота (%) ураження органів і систем у дітей з очною формою набутго токсоплазмозу.

Таблиця 2

Розподіл величини титрів специфічних антитіл у дітей з офтальмотоксоплазмозом

Шлях інфікування	Рівні специфічних антитіл класу IgG і їх частота						IgM	ДНК
	низькі (<100 НУ/мл)		середні ($100-200$ НУ/мл)		високі (>200 НУ/мл)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Вроджений (n=12)	4	33,3	7	58,4	1	8,3	1	0
Набутий (n=19)	11	57.9	6	31.6	2	10.5	0	0

женим і 3 – з набутим токсоплазмозом) методом ПЛР в жодному випадку не виявлено ДНК токсоплазм і лише в однієї дитини в період рецидиву виявлені антитіла гострої фази IgM. Крім того, у 5 дітей з очною формою набутго токсоплазмозу визначали авідність антитіл класу IgG. У всіх випадках вони були високоавідними, тобто, індекс авідності був >0,300, навіть у випадку позитивних IgM-антитіл, що свідчить про хронічний перебіг очної форми набутго токсоплазмозу. При вродженому токсоплазмозі сам характер уражень органу зору, в поєднанні з іншими клінічними ознаками токсоплазмозу, свідчить про давнє інфікування і його хронічний перебіг. У дітей, в яких спостерігались запальні зміни з боку сітківки, двобічність уражень свідчить про вроджену етіологію сітчасто-судинного запалення з реактивацією у віддалені строки з моменту інвазії, що пояснює відсутність ДНК та антитіл класу IgM у сироватці крові цих дітей.

Ефективність лікування залежала від своєчасної діагностики очного токсоплазмозу і призначення специфічної терапії. Так, у дітей з вродженим офтальмотоксоплазмозом, в яких мала місце двобічна катаракта з субатрофією зорових нервів (2), колобома (3), пізно діагностований двобічний токсоплазмозний нейрохоріоретиніт з розвитком

сліпоти (2), ефекту від проведеного лікування з боку органу зору не було. У 5 дітей з 2-бічним хоріоретинітом спостерігалось покращення гостроти зору, однак відновлення не настало, так як на момент встановлення етіологічної ролі токсоплазм у розвитку хоріоретиніту вже мала місце пігментна дегенерація сітківки в макулярній ділянці, виражена прогресуюча міопія.

При очній формі набутго токсоплазмозу ефективність лікування повна або неповна спостерігалась у 70,6 % хворих; у 5 дітей з рецидивним перебігом нейрохоріоретиніту через пізню діагностику і лікування токсоплазмозу, розвинулись незворотні зміни з боку зорового нерва або спостерігалась пігментна дегенерація сітківки в макулярній ділянці, що проявилось різким зниженням гостроти зору (у 2 випадках розвинулась сліпота на одне око) і відновити зір не вдалось. Повний ефект від проведеної терапії мав місце у дітей, в яких вчасно був встановлений етіологічний фактор хоріоретиніту, увеїту (3) і своєчасно була призначена комплексна етіотропна і патогенетична терапія. У 2 дітей пігментну дегенерацію сітківки в позамакулярній зоні як наслідок перенесеного хоріоретиніту виявлено під час огляду в школі. Скарг у дітей не було, гострота зору не змінилася.

Неповний ефект мав місце у 8 дітей (4 – з нейрохоріоретинітом, 1 – із заднім увеїтом, 3 – з хоріоретинітом), що проявилось покращенням, але не повним відновленням гостроти зору, затуханням гострого запалення. Однак після перенесеного хоріоретиніту або увеїту у дітей залишалися пігментна дегенерація сітківки як ознака перенесеного гострого запалення, задні або кругові синехії, преретинальний фіброз, преципітати на ендотелії рогівки, помутніння склоподібного тіла, що проявлялося в деяких випадках збіжною косоокістю.

Динаміка серологічних лабораторних тестів після проведеного лікування свідчила про затухання гострої стадії інфекційного процесу в організмі хворих дітей. Так, у 2 дітей, в яких не було гострого запалення, а лише пігментна дегенерація сітківки, титр специфічних антитіл класу IgG був помірно підвищеним і при динамічному спостереженні не коливався. В інших хворих з очною формою токсоплазмозу зникли антитіла класу IgM і не визначались ДНК токсоплазм, зменшились рівні антитіл класу IgG у динаміці. Однак у 3 дітей спостерігалось підвищення титрів антитіл у процесі лікування на фоні регресу клінічних проявів захворювання. Цим дітям лабораторні обстеження проведені на фоні призначення імуноотропних препаратів (циклоферон, аміксин), що можна пояснити стимуляцією антитілоутворення в постійній присутності антигену в організмі при токсоплазмозній інвазії.

Під час диспансерного спостереження за дітьми з очною формою токсоплазмозу виявлено рецидивний перебіг у 3 дітей з набутих токсоплазмозом (17,6 %), що проявилось клінічними ознаками запалення сітківки та зростанням титру специфічних антитіл класу IgG у перші 2-3 міс. після лікування. Їм проведено повторні курси специфічної, патогенетичної та імуноотропної терапії. Повторних рецидивів у них протягом 2 наступних років не спостерігалось. У 2 дітей мало місце «лабораторне» загострення токсоплазмозу, що проявилось різким зростанням титру антитіл класу IgG (більш ніж в 3-4 рази) порівняно з результатами попередніх обстежень (лабораторні обстеження й огляд окуліста в перші 6 міс. диспансерного нагляду здійснювались 1 раз на місяць) без клінічних ознак загострення. За цими дітьми проводилось активне спостереження. Дітям призначали імуноотропні засоби, специфічну терапію їм не проводили. У подальшому титри специфічних антитіл повільно знизились, маніфестації рецидиву у них не спостерігалось.

Висновки

1. Токсоплазмозний хоріоретиніт найчастіше є результатом вродженої інфекції, що вказує на давність і прогредієнтність перебігу нейротоксоплазмозу.

2. Набута токсоплазмозна інфекція є однією з основних причин розвитку хоріоретиніту та увеїту у дітей шкільного віку. Для набутого токсоплазмозного хоріоретиніту характерна односторонність уражень, для вродженого – двобічний процес.

3. Токсоплазмозний нейрохоріоретиніт і увеїт майже завжди залишають резидуальні явища. Повне відновлення зору спостерігається рідко, тому при очному токсоплазмозі велике значення має своєчасна діагностика і лікування.

4. Для токсоплазмозної інфекції характерним є ураження декількох органів і систем, що дає можливість запідозрити інвазію й вчасно обстежити дитину сучасними серологічними та імуногенетичними методами.

5. Лабораторна діагностика очного токсоплазмозу базується на визначенні ДНК токсоплазм методом ПЛР, специфічних антитіл класів IgM, IgG методом ІФА та визначенні авідності IgG-антитіл з метою встановлення стадії інфекційного процесу. Однак при очному токсоплазмозі титр IgG, як правило, низький, а IgM у більшості випадків не визначаються, тому за наявності типових уражень очей і позитивної реакції на IgG діагноз слід вважати встановленим.

6. За дітьми, які перенесли очну форму набутого токсоплазмозу, диспансерне спостереження проводиться протягом 5 років. Діти з вродженим токсоплазмозом перебувають на диспансерному спостереженні не менше 10 років або й усе життя.

7. Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні рівня специфічних антитіл класів IgM, IgG і їх авідності, ДНК токсоплазм у сльозах у дітей з очною формою токсоплазмозу.

Література

1. Булдакова В.Н. Офтальмологические нарушения у детей, больных токсоплазмозом // Матер. юбилейной науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 1995. – С. 12-14.
2. Калибердина А.Ф., Теплинская Л.Е. Поражение глаз при токсоплазмозе // Проблема токсоплазмоза / Под ред. Д.Н. Засухина. – М., 1980. – С. 253-275.
3. Теплинская Л.Е. Нарушение иммунитета, иммунодиагностика, иммунологические основы терапии эндогенных

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

увеитов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992. – 56 с.

4. Мирзоев С.М. Клинико-иммунологические особенности токсоплазмоза у детей с врожденной патологией органа зрения: Дисс. ... канд. мед. наук. – Душанбе, 2002. – 116 с.

5. Spires R. Ocular toxoplasmosis // J. Ophthalmic. Nurs. Technol. – 1993. – V. 12, N 4. – P. 175-178.

6. Soylu M., Ozdemir G., Anly A. Pediatric uveitis in southern Turkey // Ocul. Immunol. Inflamm. – 1977. – V. 5, N 3. – P. 197-202.

7. Рудова И.Б. Нейротоксоплазмоз у взрослых и подростков (диагностика и лечение): Дисс. ... докт. мед. наук. – Ужгород, 1990. – 461 с.

8. Rothova A., Sutorpvan Schulten M.S., Treffers F.W., Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease // Br. J. Ophthalmol. – 1996. – V. 80, N 4. – P. 332-336.

9. Joynson D.N.M., Payne R.A., Rawal B.K. Potential role of IgG avidity for diagnosis toxoplasmosis // J. Clin. Pathol. – 1990. – V. 43. – P. 1032-1033.

10. Paul M. Immunoglobulin G avidity in diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy and ocular toxoplasmosis // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1999. – V. 6, N 4. – P. 514-518.

11. Паул М., Стефаниак Є. Клінічне значення визначення авідності антитіл IgG при набутому токсоплазмозі лімфатичних вузлів і ураженнях очей, викликаних *T. gondii* // Ла-

бор. діагностика. – 2003. – №1. – С. 26-30: Новости BioMerieux. – 2002. – N 4. – С. 8-12.

12. Brazis P.W., Lee A.G. Optic disk edema with a macular star // Mayo. Clin. Proc. – 1996. – V. 71, N 12. – P. 1162-1166.

OCULAR TOXOPLASMOSIS IN CHILDREN

L.V. Pyra, V.V. Subotenko

SUMMARY In present research work the authors studied the clinical peculiarities of ocular form of congenital and acquired toxoplasmosis. Toxoplasmodic infection in children was diagnosed by means of immunofluorescent and immunogenetic methods. During the period from 1998 up to 2003 ophthalmotoxoplasmosis had been diagnosed in 30 children. The lesions of the eyes at congenital toxoplasmosis were found both during the neonatal period (in 5 children) and in removed terms (in 8 children) which was manifested by bilateral cataract, coloboma, neuroretinitis, progressing myopia. As a result blindness developed in 5 cases. Ocular form of acquired toxoplasmosis more often occurs in adolescents and is manifested by neurochorioretinitis, uveitis, pigmental degeneration of retina. Treatment efficacy of specific therapy was higher in children with acquired ocular form of toxoplasmosis depended on its timely diagnosis.

© Ярош О.О., Сова С.Г., 2004
УДК 616.988.25-002.954.2-085.225.2

О.О. Ярош, С.Г. Сова

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНСТЕНОНУ ТА ЕНЦЕФАБОЛУ У ВІДНОВНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З НАСЛІДКАМИ ГЕРПЕТИЧНОГО ЕНЦЕФАЛІТУ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України,
Київська міська клінічна лікарня № 5, міський реабілітаційний центр нейроінфекцій,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Стаття присвячена вивченню ефективності терапевтичних схем, які включають препарати інстенон-форте та енцефабол компанії Nусотед у відновному лікуванні хворих з наслідками герпетичного енцефаліту. Показані їх переваги перед стандартними (іншими) схемами лікування.

Герпетичний енцефаліт належить до первинних нейроінфекцій, за яких віруси володіють

природним тропізмом до нейронів і вибірково уражають нервові клітини кори великого мозку, переважно лобні та скроневі, рідше тім'яні частки, що в гострому періоді захворювання проявляється різними психопатологічними та неврологічними симптомокомплексами [1, 2]. Проникаючи в нервові елементи, віруси герпесу в період реплікативної активності масово руйнують нейрони та поширюються на нові ділянки нервової тканини,

формуючи некротичні зміни і вогнища деструкції переважно в сірій речовині передніх відділів головного мозку. Незважаючи на домінування альтеративного компоненту запалення, все ж постійними супутниками енцефаліту є процес набряку-набухання, мікроциркуляторні, гемо- та ліквородинамічні порушення [3, 4]. Дистрофія нервових клітин, супутня гліальна реакція і мікроциркуляторні розлади призводять до утворення рубців, спайок і кіст у нервовій тканині, поширених рубцевих змін у м'яких оболонках та ліквороносних протоках, що є морфологічною основою формування різноманітних клінічних симптомокомплексів у період завершення запального процесу [5, 6]. При цьому результати здійснюваного лікування багато в чому залежать від своєчасності встановлення діагнозу і причини недуги [7, 8].

Пошук та впровадження у клінічну практику ефективних препаратів для відновного лікування наслідків герпетичного енцефаліту є важливою проблемою сучасної нейрофармакології. Загальні міркування наводять на думку про необхідність застосування у таких випадках активних нейрометаболічних засобів, що включають нейростимулювальні, нейропротекторні, вазоактивні та істинні ноотропні властивості. Виходячи з розуміння структурної основи формування клінічної симптоматики у таких хворих, у процесі емпіричного вибору методів лікування, враховуючи і дані літератури, ми звернули увагу на лікарські засоби компанії *Nyscomed*, зокрема інстенон та енцефабол. Інстенон належить до багатокомпонентного нейрометаболічного препарату, який включає вазоактивні, спазмолітичні та ноотропні властивості [9]. Вдала комбінація трьох складових – гексобендину, етамівану та етофіліну спричинює їх синергічну дію та спрямовану одночасно на різні ланки патологічного процесу. Так, гексобендин збільшує кровообіг в ішемізованій тканині, сприяє утилізації глюкози і кисню в нервових клітинах за рахунок переходу на анаеробний гліколіз та активізацію пентозних циклів. Дія гексобендину реалізується тільки в умовах ішемії та гіпоксії, коли порушується цикл аеробного окисного фосфорилування. Етаміван переважно діє на лімбіко-гіпоталамо-ретикулярний комплекс, завдяки чому регулюється мозковий кровообіг, нормалізується функціональний стан кори і підкорково-стовбурових структур, відновлюється втрачена свідомість, активуються вегетативні функції, регресує вогнищева неврологічна симптоматика. Етофілін активує метаболізм міокарда, збільшує серцевий викид, сприяє покращанню мозкового кровотоку, особли-

во в зонах ішемії. При цьому залишається незмінним системний артеріальний тиск.

За своєю дією енцефабол відносять до нейродинамічних стимулювальних засобів, який, впливаючи на енергетичний метаболізм, здатний відновлювати функціонально ушкоджені нервові клітини. Під дією піритинолу посилюється транспорт глюкози і натрію в нейронах, сповільнюється обмін фосфатів між нервовою тканиною і кров'ю [10], що призводить до накопичення фосфатів і стимулює синтез АТФ і АДФ – основного субстрату енергетичного забезпечення нейронів. У результаті реалізується механізм комплексного захисту нервових клітин та їх виживання як в умовах ішемії, так і ушкоджувальної дії вільних радикалів. Енцефабол активує лімбічну систему, яку вважають морфологічною основою емоцій, та виступає в ролі потужного нейродинаміка [11]. Крім того, піритинол бере участь у білковосинтетичних процесах, зокрема в біосинтезі інформаційної РНК, що відіграє важливу роль в реалізації мнемотропних ефектів, а також в покращанні пластичних процесів у ЦНС. Під дією енцефаболу нормалізується кровоток в ішемізованих зонах мозкової тканини, покращуються мікроциркуляція і реологічні властивості крові [12].

Матеріали і методи

У міському реабілітаційному центрі нейроінфекцій упродовж 7 років під нашим спостереженням перебувало 56 хворих, у яких на підставі даних клінічних, анамнестичних, серологічних та інструментальних методів дослідження був встановлений діагноз герпетичний енцефаліт. Серед обстежених хворих було 30 осіб жіночої і 26 – чоловічої статі віком від 16 до 64 років. Переважали особи молодого віку (43 пацієнти до 35 років). У комплексному обстеженні хворих, поряд з реоенцефалографією (РЕГ), ультразвуковою доплерографією (УЗДГ) з триплесним скануванням і магніто-резонансною томографією головного мозку, використовували серологічні дослідження крові та спинномозкової рідини, зокрема імуноферментний аналіз, і ДНК-тестування вірусних нуклеїнових кислот методом ланцюгової полімеразної реакції. Після виписування зі стаціонару хворі перебували під нашим спостереженням принаймні ще рік і проходили амбулаторне лікування у зв'язку з різноманітними наслідками герпетичного енцефаліту. Аналіз клінічних даних дозволив умовно виділити дві групи пацієнтів, в яких спостерігали такі неврологічні симптомокомплекси: церебрас-тенічний у 34 (60,7 %) та психо-органічний у 22 (39,3 %) осіб. Хворі, в яких запальний процес ускладнився формуванням епілептичних нападів, не включалися у клінічні дослідження.

З метою визначення ефективності застосування інстенону та енцефаболу у відновному лікуванні хворих з наслідками

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

перенесеного герпетичного енцефаліту пацієнти були розділені на дві групи. Хворим 1-ї (основної) групи (30 осіб) призначали препарати компанії *Mycomed* інстенон-форте по 2 драже тричі на добу та енцефабол по 200 мг 3 рази на добу упродовж 3 міс. 2-а група (контрольна) складалась з 26 осіб, які також отримували судинні та ноотропні засоби без включення інстенону та енцефаболу і були зіставні з основною групою пацієнтів за віком, статтю, давністю та наслідками захворювання. Вибір препаратів був не випадковим і ґрунтувався на таких засадничих положеннях: значна кількість хворих у структурі наслідків герпетичного енцефаліту з астено-вегетативними розладами; висока питома вага хворих з наслідками герпетичного енцефаліту у вигляді психопатологічних порушень резидуально-органічного походження переважно у вигляді грубого та стійкого інтелектуально-мнестичного зниження; низький ризик виникнення побічних ефектів і лікарської взаємодії у зв'язку з низькою токсичністю, що дозволяє тривало застосовувати зазначені препарати у таких хворих. Представлена робота є продовженням попереднього наукового пошуку, присвяченого застосуванню інстенону в комплексному лікуванні хворих на герпетичний енцефаліт [13]

Основними методами дослідження були клініко-психопатологічні, клініко-анамнестичні, лабораторні та інструментальні. При аналізі ефективності лікування використовували шкалу ступеня порушень психічних функцій [14] та шкалу загального клінічного ураження. При цьому, під час здійснюваного відновного лікування фіксували динаміку змін психопатологічних розладів та окремих неврологічних симптомів у пацієнтів двох груп. Яскравість кожного симптому перед лікуванням була прийнята за 100 %. Для визначення стану мозкової гемодинаміки застосовували метод реоенцефалографії. Використання ультразвукової доплерографії з триплексним скануванням дозволило виключити з дослідження пацієнтів з наявністю гемодинамічно значимих стенозів екстракраніальних судин атеросклеротичного походження, а також осіб з патологічними факторами, що впливають на мозковий кровообіг, зокрема з аномаліями судинного русла (перігени, аневризми, артеріо-венозні мальформації та співустя). Дослідження здійснювали двічі: після виписування хворого зі стаціонару та через 3 міс. від початку амбулаторного лікування. За допомогою РЕГ вивчали показники кровонаповнення судин басейнів внутрішніх сонних і хребтових артерій – амплітуду реограми (АРГ) і реографічний показник (РП), показник тону артеріальних судин – час підйому реограми (ЧПР) і стан венозного відтоку (ВВ). Для зручності аналізу і наочності змін у динаміці використовували середні РЕГ-показники правої і лівої півкулі головного мозку.

Результати досліджень та їх обговорення

Після перенесеного герпетичного енцефаліту у 34 (60,7 %) хворих з церебрастенічним синд-

ромом відзначали псевдофункціональні порушення у вигляді астено-вегетативних і психо-емоційних розладів. Вони скаржились на виражену загальну слабкість, швидку фізичну та психічну втомлюваність, виснажливість, знижену працездатність, кволість, порушення пам'яті та сну, що нерідко супроводжувалось дратівливістю, немотивованою агресивністю чи, навпаки, байдужістю, млявістю та загальмованістю. У структурі невротичної астенії, поряд з гіпер- чи гіпостенічною симптоматикою, нерідко відзначали афективну напруженість, а також тривожно-фобічні та астено-депресивні розлади. Астенія у таких хворих зазвичай супроводжувалась вегето-неврологічною симптоматикою або вегето-судинними пароксизмами переважно за симпатико-адреналовим типом. У разі пароксизмів хворих охоплювали тривога, страх смерті, розвивався млявий стан.

Формування психоорганічного або коркового синдрому у 22 (39,3 %) хворих розцінювалось нами як тяжке ускладнення. У широкому розумінні під корковим синдромом мають на увазі поєднання продуктивних і непродуктивних форм розладів свідомості, вищих інтегративних функцій з формуванням вогнищевих церебральних симптомів ураження тих чи інших часток головного мозку (лобні, скроневі, тім'яні). При цьому нерідко мали місце різні види афазії чи агнозії, порушення схеми тіла і праксису, коркова атаксія, епілептичні напади, пірамідна недостатність аж до глибоких геміпарезів, що супроводжувалось зниженням критики, усвідомлення і самоусвідомлення, розладами сприйняття, мислення та пам'яті внаслідок локального, розповсюдженого та мозаїчного ураження кори великого мозку. Такі хворі значною мірою втрачали професійні навички, набуті протягом життя знання та соціальні зв'язки, ставали інвалідами, потребували стороннього нагляду і піклування. В одного (1,8 %) хворого внаслідок масивного двобічного ураження кори головного мозку запальний процес завершився формуванням апалічного синдрому (вегетативного стану чи мозкової смерті).

У структурі психоорганічного синдрому в більшості пацієнтів домінували інтелектуально-мнестичні розлади, які поєднувались з органічною неврологічною симптоматикою різного ступеня. Помітно знижувалась пам'ять аж до тотальної амнезії, погіршувалась здатність запам'ятовувати та переосмислювати оперативну інформацію, згасала мотивація до активного творчого пошуку, втрачалась логічність, асоціативність, синтетичність і по-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

нятійність мислення, що у тяжких випадках сягало ступеня деменції. При цьому виникала байдужість до оточуючої дійсності, рідних і друзів, звужувалось коло інтересів та уподобань, втрачались звичні соціальні зв'язки, емоційно значущі контакти. У деяких хворих періодично спостерігався сутінковий стан, під час якого виникали немотивовані спалахи агресивності та жорстокості з намаганням завдати фізичних ушкоджень як собі, так і іншим людям. Такі хворі потребували негайної ізоляції та постійного нагляду.

Застосування комбінації препаратів інстенон та енцефабол у хворих з наслідками герпетичного енцефаліту, порівняно з групою хворих, які їх не одержували, засвідчило випереджаючу позитивну динаміку клінічних показників (табл. 1). Порівняльний аналіз показав, що терапевтичний ефект у хворих 1-ї групи виникав приблизно через місяць лікування і поступово наростає упродовж наступних 2 міс., тоді як у пацієнтів 2-ї групи клінічна, зокрема церебрастенічна, симптоматика згасала повільніше. Разом з тим, психоорганічний синдром зберігався практично в повному обсязі. Відзначена й певна тенденція згасання клінічної симптоматики, яку можна умовно окреслити у такій послідовності: редукція церебрастенічних розладів, у подальшому – відновлення мнестичних, потім – вищих інтегративних функцій і, насамкінець, згасання вогнищевої неврологічної симптоматики (після повторних курсів лікування). При цьому клінічний ефект залежав від ступеня психопатологічних і резидуально-органічних порушень, а також термінів початку відновного лікування.

Упродовж 3-місячного терміну лікування у 61,2 % хворих основної групи помітно зменшувались явища церебрастенії та її окремих клінічних складових: астеничних, вегетативних і невротичних розладів: хворі починали відзначати прилив фізичних сил, бадьорість, з'являлись віра у себе, ініціатива, інтерес до життя, що супроводжувалось суб'ек-

тивним відчуттям покращання настрою, самопочуття, загального життєвого тону. Помітно зменшувались явища апатії і байдужості, ознаки психічної виснажливості та сонливості в денний час, впорядковувались поведінка і психоемоційні реакції з домінуванням позитивного забарвлення емоційних переживань, покращувався нічний сон. Пом'якшувалась вегетативна симптоматика, зокрема виразність і тривалість перебігу вегето-судинних пароксизмів, зменшувалась частота їх виникнення. Зазнавала змін і поступово редукувалась супутня функціонально-невротична симптоматика: дратливість, немотивована запальність, відчуття тривоги, напади страху тощо. Загальне пригнічення і загальмованість, а також звуження кола інтересів поступово змінювалось психофізичною активністю та помітним зростанням працездатності. Відзначали згасання суб'єктивних скарг хворих на частий біль голови, запаморочення, нудоту, шум у голові, нестійкість і порушення рівноваги при ході, нівлювались клінічні ознаки внутрішньочерепної гіпертензії. У контрольній групі пацієнтів достовірно зменшення клінічних ознак церебрастенії відзначали майже удвічі рідше, порівняно з основною (у 32,6 і 61,2 % відповідно).

Наприкінці третього місяця лікування у 32,4 % хворих, що одержували інстенон-форте і енцефабол, зменшувалась глибина інтелектуально-мнестичних розладів: поступово відновлювались оперативна та довгострокова пам'ять, критика до свого стану, професійні навички, здатність до концентрації уваги і зосередженості, просторового аналізу і синтезу, зростає темп психомоторної продукції, з'являлась мотивація до активної праці. У контрольній групі хворих статистично достовірно відновлення когнітивних і мнестичних функцій відбувалось значно повільніше і відзначено лише у 13,8 % пацієнтів.

Згасання органічної неврологічної симптоматики в основній групі хворих (16,7 %), хоча і дещо випереджало контрольну (10,0 %), проте було не

Таблиця 1

Ефективність лікування хворих з наслідками герпетичного енцефаліту, %

Група хворих	Клінічний синдром	Результати лікування		
		Достовірно покращення	Покращення	Практично без змін
Основна (n=30)	Церебрастенічний	61,2	25,9	12,9
	Інтелектуально-мнестичний	32,4	28,7	38,9
	Органічний	16,7	21,2	62,1
Контрольна (n=26)	Церебрастенічний	32,6	22,9	44,5
	Інтелектуально-мнестичний	13,8	16,4	69,8
	Органічний	10,0	13,2	76,8

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

достовірним. У першу чергу відзначалось поступове покращання функції мозочкових і вестибулярних структур, пом'якшувалась стато-локомоторна та динамічна атаксія, покращувалась координація рухів у цілому. Разом з тим, ураження центрів кори великого мозку (афазія, апраксія, акалькулія, агнозія), пірамідних, екстрапірамідних і чутливих провідників, мозкового стовбура на різних його рівнях було стійким і упродовж 3 міс. лікування майже не підлягало відновленню. За цей час у більшості хворих вдавалось досягти стабілізації патологічного процесу та призупинення подальшого наростання неврологічних розладів. Поступове згасання вогнищевої неврологічної симптоматики та зменшення неврологічного дефекту спостерігалось у подальшому (в середньому через рік) при застосуванні повторних курсів лікування інстенонем та енцефаболом.

Поряд з позитивною динамікою клінічних даних відзначалась нормалізація мозкового кровообігу. Так, у хворих основної групи, що отримували в схемі лікування комбінацію інстенону з енцефаболом, відзначали достовірно значніше підвищення показників пульсового кровонаповнення судин внутрішніх сонних артерій (ДАРГ і ДРП). Крім того, в основній групі хворих встановлено достовірне зниження тонуусу артеріальних судин (ДЧПР), а також помітно зменшувались ознаки венозної дисциркуляції та покращувались показники венозного відтоку з порожнини черепа. Результати РЕГ наведено в таблиці 2.

Таким чином, застосування комбінації препаратів інстенон-форте та енцефабол у період відновного лікування хворих з наслідками герпетичного енцефаліту показало психостимулювальні, антиастенічні, вазоактивні, вегетостабілі-

зувальні, нейропротективні і мнемотропні властивості. Запропонований медикаментозний комплекс діє як потужний нейродинамічний стимулятор на метаболізм нервових клітин і сприяє відновленню функціонально ушкоджених нейронів в умовах гіпоксії та ішемії шляхом комплексного впливу на обмінні та пластичні процеси в нервовій тканині з одночасною нормалізацією мозкового кровотоку. У хворих основної групи, які одержували медикаментозний комплекс інстенон-форте з енцефаболом, порівняно з контрольною групою, відзначалась достовірно швидша редукція церебрастенічних та інтелектуально-мнестичних порушень. У них поступово відновлювались працездатність, психоемоційна рівновага, пам'ять, критика і увага, пом'якшувалась динамічна атаксія, зменшувались клінічні ознаки внутрішньочерепної гіпертензії та вазомоторний біль голови, поліпшувались психомоторні функції та загальний стан у цілому. Активуючий вплив на надсегментарні та сегментарні відділи нервової системи, ретикулярну формацію і лімбічну систему покращує мозковий кровоплин, зменшує гіпоксію, стимулює відновні процеси в нервових клітинах, мобілізує приховані резерви нервових структур, нормалізує регуляторні зрушення та підвищує тонус кори головного мозку. В кінцевому підсумку це сприяє згасанню передусім церебрастенічних, психопатологічних і мнестичних порушень.

Відзначений комплекс медикаментозних засобів – інстенон-форте у поєднанні з енцефаболом – характеризувався безпечністю застосування та практично повною відсутністю побічних реакцій. Лише в окремих хворих спостерігались короточасні й мінущі порушення під час прийому препаратів, які були пов'язані з їх загально-

Таблиця 2

Динаміка РЕГ-показників до і після лікування (басейн внутрішніх сонних артерій)

Група хворих	Показник	До лікування	Після лікування	Д
Основна (n=30)	АРГ, Ом	0,55±0,05	0,72±0,07	+0,17**
	РП, од	0,428±0,176	0,848±0,196	+0,420*
	ЧПР, с	0,246±0,030	0,176±0,030	-0,70*
	ВВ, %	20,0±2,3	15,8±2,1	-4,2
Контрольна (n=26)	АРГ, Ом	0,52±0,07	0,67±0,07	+0,15*
	РП, од	0,435±0,192	0,821±0,190	+0,386*
	ЧПР, с	0,194±0,040	0,161±0,040	-0,33
	ВВ, %	25,1±2,3	22,8±3,1	-8,3

Примітка. * – достовірна різниця показників (P<0,05), ** – P<0,01.

стимулювальною дією, а також індивідуальною непереносністю (розлади сну, особливо засипання, відчуття жару, почервоніння обличчя, диспепсичні прояви). Широкий діапазон між терапевтичною і токсичною дією дозволяє застосовувати інстенон-форте та енцефабол тривалий час (від 6 до 12 тиж.), за необхідності повторювати курси лікування декілька разів на рік.

Висновки

1. Частими наслідками герпетичного енцефаліту є церебрастенічний та психо-органічний синдроми, ступінь яких залежить від рівня ураження головного мозку, поширення запальних змін у нервовій тканині та залучення у процес тих чи інших мозкових часток, а також своєчасного призначення етіопатогенетичного лікування.

2. Ефективним методом відновного лікування наслідків герпетичного енцефаліту є призначення інстенону-форте та енцефаболу, що сприяє швидкій редукції астеничних, вегетативних і функціонально-невротичних розладів, покращанню інтелектуально-мнестичних функцій та запобігає інвалідизації хворих.

3. Включення у схему лікування інстенону-форте та енцефаболу, поряд з підвищенням ефективності терапевтичних заходів, покращує мозкову гемодинаміку шляхом збільшення кровопостачання головного мозку, зменшення спазму артеріальних судин та усунення венозного застою, що сприяє швидшому відновленню порушених функцій центральної нервової системи.

Література

1. Протас І.І. Герпетический энцефалит (клиника, патогенез, терапия): Руководство для врачей. – Минск: ООО (Мед.), 2000. – 176 с.
2. Ku A., Lachmann E.A., Nagler W. Selective language aphasia from herpes simplex encephalitis // *Pediatr. Neurol.* – 1996. – V. 15, N 2. – P. 169-171.
3. Герпетичний енцефаліт у дорослих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія): Метод. рекомендації. / В.В. Кононенко, А.О. Руденко, Л.П. Чепкий, О.О. Ярош та ін. – Київ, 2003. – 40 с.
4. Baxter P., Forsyth R., Eyre J. Relapse and movement disorder after herpes simplex encephalitis // *J. Child. Neurol.* – 1997. – V. 12, N 4. – P. 283.

5. Ярош О.О. Діагностика та лікування герпетичного енцефаліту і його наслідків з епілептичним синдромом // *Вісник епілептіології*. – 2003. – № 1. – С. 17-23.

6. McGrath N.M., Anderson N.E., Hope J.K. Anterior opercular syndrome, caused by herpes simplex encephalitis // *Neurology*. – 1997. – V. 49, N 2. – P. 494-497.

7. Cingue P., Cleator G.M., Weber T. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. The EU Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1996. – V. 61, N 4. – P. 339-345.

8. Shian W.J., Chi C.S. Magnetic resonance imaging of herpes simplex encephalitis // *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih*. – 1996. – V. 37, N 2. – P. 22-26.

9. Крамарев С.О., Воронов О.О., Євтушенко В.В. Ефективність застосування препарату інстенон в комплексній терапії інфекційних уражень нервової системи у дітей // *Інстенон. Актовегін. Досвід клінічного застосування в педіатрії*. – Київ, 2002. – С. 28-36.

10. Маркова Е.Д., Инсаров Н.Г., Гурская Н.З и др. Роль энцефабола в лечении экстрапирамидных и мозжечковых синдромов наследственной этиологии // *Энцефабол: аспекты клинического применения*. – М., 2001. – С. 23-26.

11. Петелин Л.С., Шток В.Н., Пигаров В.А. Энцефабол в неврологической клинике // Там же. – М., 2001. – С. 7-11.

12. Лебедева Н.В., Кистенев В.А., Козлова Е.Н. и др. Энцефабол в комплексном лечении больных с цереброваскулярными заболеваниями // Там же. – М., 2001. – С. 14-18.

13. Ярош О.О., Сова С.Г. Застосування інстенону в комплексному лікуванні хворих герпетичним енцефалітом // *Журн. практичного лікаря*. – 2001. – № 5. – С. 59-64.

14. Нейрометаболическая фармакотерапия / Под ред. Е.М. Бурцева. – М., 2000. – С. 28-38.

EXPERIENCE OF INSTENON AND ENCEFABOL APPLICATION IN RECONSTRUCTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH CONSEQUENCES OF HERPES SIMPLEX ENCEPHALITIS

O.O. Yarosh, S.H. Sova

SUMMARY. The article is dedicated to study of therapeutic scheme efficiency, including preparations Istenon-forte and Encefabol manufactured by Nykomed company in reconstruction treatment of patients with consequences of herpes simplex encephalitis. Their advantages over the standard treatment scheme are shown.

І.Т. Кишакевич

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ЖІНОК З ФОНОВИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ІНФІКУВАННЯ

Івано-Франківська державна медична академія

Обстежено 81 жінку з фоновими захворюваннями шийки матки, в яких були діагностовані інфекції, що передаються статевим шляхом: хламідіоз, міко-уреаплазмоз, герпесвірусна та папіломавірусна інфекції. Вивчили цитокіновий профіль шляхом дослідження рівнів ІЛ-4, ІЛ-6, ІФН- γ у сироватці крові та цервіко-вагінальному вмісті. Відмічено зниження активності Т-хелперів I типу на фоні підвищеної активності хелперних Т-лімфоцитів II типу.

Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), на сьогодні є важливою медичною та соціальною проблемою. Інфекційні ураження уrogenітального каналу часто реалізуються фоновими захворюваннями шийки матки (цервіцит, ектопія, посттравматичний ектропіон, поліп), патологією матки і придатків, неплідністю, розвитком онкологічних процесів.

В останні роки відмічається тенденція до зростання випадків уrogenітального хламідіозу серед жінок; близько двох третин випадків захворювань припадає на жінок репродуктивного віку [1, 2].

Вірус простого герпесу (ВПГ) II типу здатний активувати латентний перебіг ВІЛ-інфекції, тим самим сприяючи прогресуванню СНІДу [3]. У жінок згаданий вірус спричиняє розвиток уретроциститів (17,5-34,3 %), вульвовагінітів (44,0-82,0 %), псевдоерозій шийки матки (49,8 %), лейкоплакії (16,1 %), грануляційного кольпіту (5,4 %), ендометріозу (23,9 %), хронічного сальпінгоофориту (40,6 %), невиношування вагітності (12,0 %), вторинної неплідності (18,7 %) [4].

Пік папіломавірусного інфікування у жінок припадає на репродуктивний період життя. Вірус папіломи людини (ВПЛ) (серотипів 16 та 18) виявляється у 50-90 % жінок з інтраепітеліальною неоплазією та у 100 % жінок з карциномою шийки матки [5]. Онкогенний потенціал ВПЛ є особливо висо-

ким в імуноскомпрометованих осіб, до яких належать вагітні, породіллі, жінки, що курять, особи з низьким соціально-економічним статусом, з безладним статевим життям, хворі на інші ІПСШ [6].

Віруси мають здатність персистувати в організмі, спричиняючи порушення з боку імунної системи як на рівні неспецифічної резистентності, так і адаптивного імунітету. Важливу роль у кооперації імунокомпетентних клітин у процесі імунної відповіді та у міжсистемних взаємодіях поряд з молекулами адгезії відіграють цитокіни.

З імунологічної точки зору, цитокіни – це білки чи глікопротеїни із середньою молекулярною масою (15-60 кД), що виробляються переважно активованими клітинами імунної системи, без специфічності щодо антигенів і є медіаторами міжклітинних взаємозв'язків при імунній відповіді, гемопоезі, запаленні, а також міжсистемних взаємодіях [6].

В останні роки в імунології широко застосовується термін «система цитокінів», яка включає в себе гени та їх репресори, самі цитокіни, клітини-продуценти, клітини-мішені та рецептори до цитокінів [6]. Характерним принципом роботи цитокінової системи є залежність вироблення цитокінів від стимулюючих впливів, що детерміновано на генному рівні – індукцибельність. Індукуючими сигналами для продукції цитокінів *in vivo* може служити ендогенна інфекція, власні змінені клітини та тканини, а також будь-які сторонні речовини, які надходять в організм через дихальні шляхи та травний канал, що мають антигенні властивості [6].

Залежно від провідного напрямку дії цитокіни умовно поділяють на прозапальні (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-11b, ІЛ-12, ФНП, ГМ-КСФ, ІФН- α , ІФН- γ), проти-запальні (ІЛ-4, ІЛ-10), антипухлинні (ІЛ-2, ІЛ-12, ІЛ-15, ФНП), пропухлинні (ІЛ-6, ІЛ-10), дія яких залежить від гістіотипу новоутворення [6].

Існують численні публікації стосовно ролі згаданих медіаторів імунної відповіді у формуванні пер-

систенції урогенітальної інфекції, проте залишається недостатньо вивченим питання цитокінового профілю у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі урогенітального інфікування.

Метою дослідження було вивчення рівнів ряду цитокінів у сироватці крові та у цервіко-вагінальному вмісті жінок з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі урогенітального хламідіозу, міко-уреаплазмозу, герпесвірусної, папіломавірусної інфекції.

Матеріали і методи

Обстежено 81 жінку репродуктивного віку з фоновими захворюваннями шийки матки. Залежно від діагностованої ІПСШ усі обстежені були поділені на три групи. До 1-ї групи (30 осіб) увійшли жінки з вірусним інфікуванням (наявність ВПГ та ВПЛ); до 2-ї (31) – інфіковані ВПГ, ВПЛ у поєднанні з хламідійною та міко-уреаплазмозовою інфекціями. Третю групу (20 осіб) склали жінки, в яких діагностоване хламідійно-міко-уреаплазмове ураження. Діагностику здійснювали методами імуноферментного аналізу (ІФА), непрямой імунофлюоресценції, полімеразно-ланцюгової реакції (визначення ДНК вірусу).

Контрольну групу склали 20 здорових жінок без гінекологічної патології.

Рівні цитокінів – ІЛ-4, ІЛ-6, ІФН- γ – у сироватці крові та цервіко-вагінальному вмісті визначали методом ІФА на аналізаторі «StatFax 303 Plus» (США) з використанням наборів «Procon» (АО «Протеиновый контур», Росія).

Отримані дані обробляли статистично стандартними пакетами програми «Statistika 5».

Результати досліджень та їх обговорення

Отримані результати свідчать про підвищений рівень ІЛ-4 та ІЛ-6 у хворих з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі урогенітальної інфекції та знижену концентрацію у сироватці крові ІФН- γ .

Так, рівень ІЛ-4 у сироватці крові жінок становив: $(33,38 \pm 4,95)$ пг/мл – у 1-й групі; $(34,88 \pm 4,17)$ – у 2-й; $(31,03 \pm 2,79)$ – у 3-й групі проти $(21,30 \pm 1,12)$ пг/мл – у групі контролю ($P < 0,05$). Показники ІЛ-6 відповідно дорівнювали $(125,11 \pm 12,04)$ пг/мл – у жінок 1-ї групи, $(232,30 \pm 15,97)$ – 2-ї, $(170,96 \pm 7,35)$ пг/мл – 3-ї групи проти $(25,90 \pm 2,13)$ пг/мл – у групі контролю ($P < 0,05$). Найвищі рівні цих цитокінів спостерігались у жінок з поєднаним вірусно-хламідійно-міко-уреаплазмозовим інфікуванням.

Рівні сироваткового ІФН- γ були найнижчими у жінок, в яких виявляли хламідійно-міко-уреаплаз-

мову асоціацію в поєднанні з вірусними інфекціями (2-а група) – $(187,60 \pm 13,70)$ пг/мл ($P < 0,01$); дещо вищими вони були у 1-й та 3-й групах – відповідно $(208,49 \pm 18,80)$ та $(233,66 \pm 14,17)$ пг/мл ($P < 0,05$), у контролі – $(320,18 \pm 25,40)$ пг/мл.

Подібну ситуацію (надлишок ІЛ-4, ІЛ-6 на тлі дефіциту ІФН- γ) відзначали й у цервіко-вагінальному вмісті пацієнток. Так, рівні ІЛ-4 в обстежених становили: $(24,43 \pm 1,08)$ пг/мл (1-а група); $(26,93 \pm 3,38)$ (2-а); $(16,86 \pm 2,59)$ (3-я); $(12,72 \pm 1,29)$ пг/мл (контроль; $P < 0,05$). Відповідно, вміст ІЛ-6 у цервіко-вагінальному вмісті становив $(117,52 \pm 12,04)$, $(144,77 \pm 13,51)$ і $(82,40 \pm 7,14)$ пг/мл проти $(26,03 \pm 1,26)$ пг/мл у групі контролю ($P < 0,05$). Водночас, титри ІФН- γ становили $(235,50 \pm 18,31)$ пг/мл (1-а група), $(209,30 \pm 18,58)$ (2-а), $(280,05 \pm 27,81)$ (3-я група) проти $(426,14 \pm 29,52)$ пг/мл у групі контролю ($P < 0,01$).

Відомо, що провідну роль у боротьбі організму людини з вірусами та бактеріями, що персистують внутрішньоклітинно, відіграє клітинна ланка адаптивного імунітету. Отримані результати свідчать про супресію хелперних Т-лімфоцитів I типу, і, як наслідок – пригнічення активності цитотоксичних Т-лімфоцитів. Водночас, в обстеженій когорті жінок відмічається активація хелперних Т-лімфоцитів II типу, які відповідають за «запуск» гуморальної ланки імунної відповіді (активація В-лімфоцитів). Причому згадані зміни найзначніші при хламідійно-міко-уреаплазмозовій асоціації з інфікуванням ВПГ і ВПЛ. Ряд досліджень вітчизняних учених показали факт залежності маніфестації урогенітальних інфекцій і наступної хронізації від зниження функціональної активності Т-хелперів I типу на тлі активації гуморальної ланки імунітету із синтезом антитіл, які не володіють цитотоксичними властивостями [7].

Поряд з цитотоксичними Т-лімфоцитами важливу роль у протівірусному захисті організму та боротьбі з внутрішньоклітинними мікроорганізмами відіграє ІФН, дія якого реалізується через активацію ендонуклеази, протеїнкінази P1 та Mx-протеїну [6].

Отримані результати свідчать про дефіцит ІФН- γ в обстежених жінок, що вимагає відповідної медикаментозної корекції.

Слід відмітити той факт, що у жінок з фоновими захворюваннями шийки матки, особливо за наявності вірусної інфекції, є високий потенціал виникнення злоякісних пухлин, який значно зростає на тлі супресії цитотоксичних Т-лімфоцитів та дефіциту ІФН- γ – головних антиканцерогенних імунних чинників.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

1. У жінок з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі урогенітального інфікування спостерігається супресія Т-хелперів I типу при підвищеній активності Т-хелперів II типу, що свідчить про дисбаланс цитокинового профілю. Згадані зміни найзначніші за наявності вірусно-хламідійно-мікоуреаплазмозної інфекції. Дефіцит ІФН- γ та пригнічення активності хелперних Т-лімфоцитів I типу може слугувати додатковим чинником у розвитку злоякісних новоутворень шийки матки.

2. Перспективними є наступні дослідження для встановлення взаємозв'язків між ІПСШ і новоутворами шийки матки, оцінки впливу медикamentозних середників на ефективність корекції виявлених змін.

Література

1. Виноград Н.О., Ковальська О.Р. Сучасний стан проблеми хламідіозів // AML. – 2003. – № 1. – С. 110-114.
2. Kersschaever Van G., Heyden van der J., Sasse A. Scientific trends in gonorrhoea and chlamydia in 10 European networks // Abstr. STD Chang Europ. – Rotterdam, Netherlands, 2000.
3. Противовирусная и химиотерапия больных рецидивирующим генитальным герпесом: Пособие для врачей / Под ред. Кубанова А.А. – М., 1997 – 80 с.

4. Дубенский В.В. Генитальная герпетическая инфекция // Рос. журн. кожных и венер. болезней. – 2002. – № 3. – С. 53-57.

5. Падалко Л.І., Щепанкова Н.Ф., Циркунова І.А. та ін. Роль трихомонадної та папіломавірусної інфекцій у генезі передракових станів шийки матки // Клінічна фармація. – 2003. – Т. 7, № 3. – С. 160-164.

6. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. – К.: Наукова думка, 1998. – 320 с.

7. Дріянська В.Є., Ващенко В.В., Кушко Л.Я. та ін. Стан імунітету та продукція інтерлейкіну 10 у хворих на урогенітальний хламідіоз // Галицький лікарський вісник. – 2000. – № 3. – С. 40-44.

CYTOKINE PROFILE IN WOMEN WITH CERVIX UTERI DISEASES AGAINST THE BACKGROUND OF UROGENITAL INFECTION

I.T. Kyshakevych

SUMMARY. 81 women with background cervix uteri diseases and urogenital sexually transmitted infections (chlamydiosis, mycoureaplasmosis, herpesviral, and papillomaviral infections) were observed. The levels of some cytokines (interleukin-4, -6 and interferon-gamma) in blood serum and cervico-vaginal secrets were investigated. The decrease of T-helpers of type I function and against a background of increased function of T-helpers of type II.

© Литвиненко Л.М., 2004
УДК 616.913-078

Л.М. Литвиненко

СЕРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФТЕРІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Горлівська міська санепідемстанція Донецької області

За роки епідемії та післяепідемічний період серологічно досліджено 130 хворих на дифтерію та 300 носіїв токсигенних коринебактерій. Абсолютно характерні серологічні ознаки мали тільки 65,3 % хворих та 62,6 % носіїв. Співвідношення протидифтерійних і протиправцевих антитіл свідчить, що більшість хворих на дифтерію з низьким рівнем антитіл були не щепленими та щепленими поза схемою. Аналіз співвідношення клінічних, епідеміологічних, бактеріологічних показників із серологічними показав, що можливості гіпо- та гіпердіагностики

найбільші в період піку та спаду епідемії. Цей аналіз довів і необхідність дослідження протибактерійного імунітету проти дифтерії для об'єктивної діагностики дифтерійної інфекції.

Загальновідомо, що інфекція, збудником якої є дифтерійна паличка, існує в двох формах: дифтерії та бактеріоносійства. Закономірним вважалося співвідношення хворих і бактеріоносіїв 1:10 [1, 2], але за період останньої епідемії цей показник становив по Україні 1:1,2 [2]. Офіційно епіде-

мія дифтерії тривала в Україні з 1991 по 1999 рік, але «хвіст» епідемії тягнеться до останнього часу [3]. Сподівання на швидке подолання епідемії суто за рахунок щеплень стало на перешкоді створенню єдиних принципів клінічної і лабораторної діагностики, що є провідною умовою об'єктивності показників, покладених в основу епідеміологічної оцінки ситуації [2]. Відсутність протягом епідемії офіційних документів, які б регламентували ознаки стандартного випадку дифтерії або критерії встановлення заключного діагнозу дифтерії, внесла досить багато суб'єктивізму в процес діагностики та обліку цієї інфекції [2]. Питання гіпер- і гіподіагностики дифтерії розглядаються фахівцями з різних позицій, переважно враховуючи бактеріологічну діагностику. Серологічні показники враховуються клініцистами значно менше, навіть при встановленні остаточного діагнозу. Найбільш актуальним є питання диференційної діагностики дифтерії (локальних форм з легким перебігом) та бактеріоносійства дифтерійних паличок у хворих із запаленням ЛОР-органів. Взагалі діагностика дифтерійної інфекції проводиться за клінічними ознаками та результатами лабораторних досліджень. Високий (до 100 %) рівень бактеріологічного підтвердження дифтерії одні автори вважають проявом гіподіагностики [4], інші – об'єктивним відображенням реального рівня захворюваності [4]. Серологічні методи (РПГА, РН, у тому числі метод Йенсена, ІФА) дозволяють визначити рівні антитоксину в сироватках крові хворих і бактеріоносіїв, а також клас імуноглобулінів, які сформували імунну відповідь. Традиційно вважалося [1, 2], що захисні та вищі рівні антитоксину сприяють формуванню носійства, а нижчі від захисного рівні та відсутність антитоксину – захворюванню на дифтерію. Практика останньої епідемії та численні дослідження з питань імунітету при дифтерійній інфекції довели, що зв'язок стану антитоксичного імунітету з формами клінічної відповіді значно складніший [5, 6]. Доведено також зв'язок стану антибактерійного імунітету та місцевих захисних факторів на розвиток дифтерійної інфекції [7-10].

Так, у хворих з розповсюдженою формою дифтерії визначені достовірно низькі рівні всіх антитіл, а у хворих з локальною формою – знижені рівні антитоксичних і нормальні рівні антибактерійних антитіл. Носійство формується на фоні високих показників антитоксичного і достовірно низьких показників антибактерійного імунітету. Встановлено, що характер перебігу дифтерії та тривалість носійства багато в чому залежать від рівнів сек-

реторного IgA, ЦІК, комплементу в ротоглотковому секреті. Незважаючи на значну актуальність дифтерійної інфекції, в практичній медицині залишається не вирішеною ціла низка питань щодо вивчення і застосування імунних реакцій для діагностики дифтерії. Немає діагностичних препаратів для визначення антибактерійного імунітету, не застосовуються диференційні методи визначення індивідуальних антитоксичних антитіл після введення гетерогенної лікувальної сироватки у хворих. Реально в практичній медицині використовується тільки РПГА з антигенним діагностиком для визначення антитоксичних антитіл, тому питання максимального використання її діагностичних можливостей вельми актуальне.

У Донецькому регіоні після значного зниження захворюваності, в 2002 р. зареєстрований ріст дифтерії та бактеріоносійства в 2,5 разу (показник 0,35 на 100 тис.). У 2003 р. захворювання продовжують реєструватись. Серологічні дослідження показали, що у 80 % хворих з токсичними формами початковий рівень антитоксину був меншим за 0,03 МО/мл, а 70 % хворих з легким перебігом мали рівні антитоксину більші за 0,5 МО/мл. У м. Горлівка останній випадок дифтерії зареєстрований в 1999 р.; з 2000 р. дифтерійна інфекція реєструється в формі носійства, що на фоні зниження колективного імунітету до дифтерії порівняно з кінцем масової імунізації не може вважатися аргументом епідблагополуччя з дифтерії в місті [11]. Сучасна дифтерія є захворюванням дорослих і щеплених осіб. У зв'язку з вищезазначеним вважаємо за доцільне проведення поглибленого ретроспективного аналізу серологічної діагностики дифтерійної інфекції в епідемічний та після-епідемічний періоди.

Мета роботи – вивчення діагностичного значення серологічних показників та їх динаміки для оцінки захворювання на дифтерію та бактеріоносійства. Також будуть обґрунтовані рекомендації щодо вдосконалення серологічних діагностичних досліджень як елемента епідагляду за дифтерійною інфекцією.

Матеріали і методи

Згідно з метою дослідження проведено ретроспективний аналіз показників серологічних досліджень у хворих на дифтерію та носіїв токсигенних коринебактерій за період 1991-2003 рр. Вивчені дані 467 карт епідеміологічного обстеження (ф. 357/о) осередків дифтерійної інфекції за уточненими діагнозами, а також дані обліку результатів серологічних досліджень на дифте-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рію та правець у журналах реєстрації бактеріологічної лабораторії (ф. 423/о) та річних звітів міськсанепідемстанції за зазначений період. Серологічні показники антитоксичного протидифтерійного та протиправцевого імунітету у хворих і носіїв при необхідності розглядалися паралельно, а також порівняно з контрольними показниками фактичної захищеності населення у відповідних вікових групах [11]. Досліджено співвідношення показників імунітету у хворих і носіїв токсигенних коринебактерій зі станом щепленості; клінічними формами та перебігом дифтерійної інфекції. Як показники для аналізу використовувались питома вага (%) та середньгеометричний рівень антитіл. Для кількісної оцінки антитоксичного імунітету застосовані критерії [10, 12, 13]: проти дифтерії: 0,1 МО/мл – захисний рівень протидифтерійних антитіл; 1,0 МО/мл і більше – рівень антитоксину, що забезпечує стійку і тривалу несприйнятливості до дифтерії; 3,0 МО/мл (фактично 4,0 МО/мл і більше) – гіперімунний стан; проти правця: 0,1 МО/мл – мінімальний захисний рівень; 1,0 МО/мл і більше – рівень імунітету, при якому імунізація недоцільна; 5,0 МО/мл (фактично більше 8,0 МО/мл) – гіперімунний стан.

Характерними серологічними ознаками носійства вважали рівні антитоксичних протидифтерійних антитіл 1,0 МО/мл та більше, дифтерії – відсутність антитіл та рівні менше 0,1 МО/мл. Можливими серологічними ознаками дифтерії та носійства вважали середні рівні антитоксичних протидифтерійних антитіл (0,1-0,5 МО/мл). Нехарактерними серологічними ознаками вважали для дифтерії рівні антитоксичних антитіл 1,0 МО/мл і більше, для носійства – менше 0,1 МО/мл та відсутність антитіл. Як характерні діагностичні ознаки вважали позитивну динаміку протидифтерійних антитіл в 4 і більше разів, а також перевищення рівнів антитіл проти дифтерії над протиправцевими в 4 рази і більше.

Рівні антитоксичних дифтерійних і правцевих антитіл вимірювали в РПГА мікрометодом з еритроцитарними діагностикумами виробництва АТ «Біомед» (Росія). Класи імунглобулінів у хворих та бактеріоносіїв, які мали антитіла проти дифтерії в РПГА, визначали методом термічної руйнації прогріванням сироваток при +63 °С.

Результати досліджень та їх обговорення

За період епідемії 1991-1999 рр. (мал. 1) зареєстровано 137 випадків дифтерії, серологічно досліджено 130 (94,8 %). За період епідемії та післяепідемічний період до 2003 р. зареєстровано 330 випадків носійства токсигенних коринебактерій дифтерії, серологічно досліджено 300 (91 %). Результати зіставлення показників антитоксичного протидифтерійного та протиправцевого імунітету у хворих на дифтерію, носіїв токсигенних коринебактерій та населення в цілому свідчать про значну перевагу незахищених проти дифтерії се-

ред хворих і гіперімунних проти дифтерії серед носіїв над цими контингентами серед населення (табл. 1). Так, не мають антитіл до дифтерії серед хворих в 4,7 разу більше, а серед носіїв – в 1,8 разу менше, ніж населення, мають низькі рівні (<0,1 МО/мл) антитіл в 1,5 разу хворих більше, а серед носіїв у 2 рази менше, ніж серед населення. Середні рівні антитоксичних антитіл (0,1-0,5 МО/мл) хворі мають у 2 рази менше населення, а захисні рівні (1,0-2,0 МО/мл) – у 6 разів менше населення. У той же час 41 % носіїв токсигенних коринебактерій мають дуже високі рівні антитіл (>4,0 МО/мл) – в 10 разів більше, ніж питома вага такого контингенту серед населення. Привертає увагу значна кількість (13,8 %) хворих на дифтерію з дуже високими рівнями антитіл (>4,0 МО/мл), що перевищує показник серед населення в 3 рази, а також питому вагу осіб із захисним рівнем антитіл серед хворих в 2,5 разу. Це є свідомством можливої гіпердіагностики дифтерії переважно серед школярів і молодих осіб віком до 27 років. Показники протиправцевого імунітету, які є об'єктивними показниками щепленості, свідчать: серед хворих переважають не просто незахищені, а й не щеплені або недостатньо щеплені особи. Так, серед хворих не мають антитіл проти правця 10,4 %, що в 11,5 разу більше, ніж серед населення в цілому. Частка осіб з низькими рівнями антитіл проти правця серед хворих також в 2,7 разу більше, ніж серед населення. При цьому частка осіб із захисними і високими рівнями протиправцевих антитіл в 1,5 разу менша, ніж серед населення. В цілому не мали антитіл проти дифтерії і проти правця одночасно 14,2 % хворих при показнику 4,4 % серед населення, а серед носіїв таких осіб взагалі не виявлено.

У носіїв токсигенних коринебактерій виявили перевищення показників антитоксичного імунітету над населенням (значно менша питома вага осіб без антитіл або з низьким рівнем і значно вища питома вага гіперімунних осіб). Діагностичне перевищення рівнів антитіл проти дифтерії мають 8 % хворих (у 2,7 разу більше, ніж населення) і 21,3 % носіїв (у 8,4 разу більше, ніж населення). Показники середньгеометричного рівня антитіл проти дифтерії у хворих майже наближаються до показника у населення (також можливість гіпердіагностики), а у носіїв перевищують показники серед населення в 12 разів. Показники середньгеометричного рівня антитіл проти правця у носіїв майже однакові з населенням у цілому, а у хворих – в 2,2 разу менше, що також свідчить про недостатню щепленість.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники антитоксичного протидифтерійного та протиправцевого імунітету при дифтерійній інфекції

Вік, роки	Контингенти	Не мають антитіл проти			Рівень антитіл (МО/мл) проти										Середньо- геометрич- ний рівень антитіл	
					Низький <0,1		Середній 0,1-0,5		Високий		Над- високий		Більше в 4 рази			
		дифтерії, %	правця, %	дифтерії та правця, %	дифтерії, %	правця, %	дифтерії, %	правця, %	дифтерії 1-2, %	правця 1-4, %	дифтерії >4,0, %	правця >8,0, %	дифтерії. проти правця, %	правця проти дифтерії, %	дифтерії	правця
До 7	Хворі на дифтерію	50,0	25,0	25,0	25,0	-	25,0	75,0	-	-	-	-	-	25,0	0,07	0,2
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	-	-	-	10,5	-	21,0	22,7	23,6	32,6	44,7	44,7	15,7	26,3	15,0	15,1
	Населення	2,0	-	2,0	8,0	2,0	16,0	3,0	60,0	73,0	14,0	22,0	12,0	20,0	3,4	15,2
8-17	Хворі на дифтерію	37,5	37,5	25,0	12,5	12,5	12,5	-	-	37,5	37,5	12,5	12,5	12,5	3,1	3,8
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	2,3	-	-	3,5	1,1	15,2	29,8	29,4	43,0	49,4	27,0	11,7	29,4	18,5	12,8
	Населення	2,6	-	3,3	3,0	4,0	27,6	32,0	59,2	37,0	7,6	27,0	3,0	26,9	2,7	11,9
18-27	Хворі на дифтерію	18,2	9,9	9,0	13,6	4,5	22,8	27,2	9,0	17,4	36,4	40,9	22,7	40,9	3,7	4,7
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	1,7	-	-	7,0	-	15,7	15,7	24,8	43,8	50,8	40,3	14,0	33,4	19,0	12,0
	Населення	1,2	-	1,8	11,8	1,8	26,2	18,9	49,7	49,3	7,5	30,0	1,8	35,0	2,8	11,2
28-37	Хворі на дифтерію	27,5	6,9	6,8	37,9	6,9	3,7	24,1	13,7	38,0	17,2	24,1	3,4	51,7	1,9	3,3
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	4,6	2,3	0,2	16,2	4,6	25,8	18,0	16,2	46,5	37,2	28,6	13,9	40,8	13,7	5,8
	Населення	4,2	-	2,8	28,6	2,8	38,5	17,0	25,1	57,4	2,8	22,8	2,1	44,2	1,2	5,9
38-47	Хворі на дифтерію	39,3	6,6	6,9	42,4	19,8	18,2	42,4	-	32,7	-	3,3	3,0	63,6	0,06	2,4
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	9,5	-	-	19,0	9,7	38,0	30,9	14,5	35,9	19,0	23,5	11,9	48,5	4,0	5,0-
	Населення	9,5	2,0	4,5	51,6	4,5	30,0	34,9	6,9	39,1	2,0	19,5	1,5	45,8	0,4	5,6
48-57	Хворі на дифтерію	45,5	4,9	3,0	45,5	27,2	9,0	22,7	-	31,6	-	13,6	-	50,0	0,05	2,4
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	10,0	-	-	20,0	30,0	30,0	20,0	20,0	20,0	20,0	30,0	10,0	48,5	4,0	4,9
	Населення	17,6	0,7	6,9	46,3	9,2	26,9	24,5	8,5	44,1	0,7	21,5	3,8	50,7	0,9	4,5
58 і більше	Хворі на дифтерію	28,6	27,1	4,5	14,3	27,1	42,8	27,1	-	13,5	14,3	-	28,5	57,1	0,8	0,7
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	13,3	-	-	33,3	13,3	20,0	60,0	20,0	26,6	13,3	-	-	20,2	5,6	4,0
	Населення	8,2	3,3	8,2	29,8	12,3	39,6	40,4	18,3	30,8	4,1	13,2	3,3	23,9	1,6	4,2
Всього	Хворі на дифтерію	33,0	10,4	14,2	32,3	13,6	15,3	30,4	5,4	28,8	13,8	16,8	8,0	49,6	1,0	3,3
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	4,0	0,3	-	11,6	3,4	21,6	21,7	21,6	37,2	41,0	37,4	21,3	36,6	16,8	7,9
	Населення	7,0	0,9	4,4	28,4	5,1	30,2	25,8	29,8	46,4	4,6	21,8	2,9	37,9	1,4	7,3

Динаміка серологічних показників дифтерійної інфекції в період епідемії та післяепідемічний період свідчить, що незахищені (<0,1 МО/мл) проти дифтерії серед хворих на дифтерію становлять в різні роки від 37,5 до 100 %, а серед носіїв – від 7,4 до 100 %. Захищені від дифтерії (>1,0 МО/мл) серед хворих становили від 16 до 50 %, а серед носіїв – від 27,2 до 77,7 %. Встановлено, що роки підйому і спаду захворюваності відрізняються від років піку (1994-1996 рр.) за серологічними показниками. Так, незахищені проти дифтерії в роки підйому і спаду захворюваності серед хворих ста-

новили значно більше (80-100 %), ніж в роки піку (58,5-73,4 %). У 1994-1996 рр. також зареєстровано від 16,0 до 29,2 % хворих із захисними і вищими рівнями протидифтерійного антитоксину. Зважаючи на те, що епідемія розгорталась на фоні багаторазових кампаній щеплень, то значна питома вага захищених проти дифтерії серед хворих в роки максимального піку може свідчити про зростання захищеності проти дифтерії серед населення в цілому і залучення до епідпроцесу навіть серологічно захищених осіб. Також можна припустити можливість гіпердіагностики дифтерії

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

в роки піку захворюваності. У той же час значна частка незахищених серед носіїв в роки піку захворюваності (19,1-27,7 %) та післяепідемічний період (33,3-100 %) є епідеміологічною ознакою гіподіагностики дифтерії. Ймовірними ознаками гіподіагностики дифтерії є реєстрація в роки максимального підйому (1994-1996 рр.) носіїв токсигенних коринебактерій, які не мають антитіл до дифтерії (1,8-8,7 %). Найбільш показовим є 1995 р., коли поряд із 73,4 % незахищених серед хворих зареєстровано 14,7 % гіперімунних осіб. У той же час, в 1995 р. поряд з 56,1 % осіб з рівнем антитіл більше 1,0 МО/мл зареєстровано 19,1 % незахищених серед носіїв. Середній рівень анти-токсичних антитіл (0,1-0,5 МО/мл), які є можливою серологічною ознакою і хворих і носіїв, в роки розгортання епідемії та її піку був притаманний більше носіям (24,5-45,4 %), а в роки спаду – хворим на дифтерію (16,6-32,5 %).

Серед хворих на дифтерію серологічно досліджено одноразово 125 (96,2 %), дворазово тільки 5 (3,8 %), в т.ч. серед незахищених – 1,2 % через введення лікувальної протидифтерійної сироватки. Перше серологічне дослідження антитоксичного протидифтерійного імунітету у хворих проводилося в 100 % не пізніше перших 5 днів захворювання. Аналіз серологічних показників дифтерії (табл. 1) довів, що 65,3 % хворих мали характерну серологічну ознаку (відсутність антитоксичних антитіл – 33,0 % і нижче за мінімальний захисний рівень –

32,3 %). В той же час 19,2 % хворих мали не характерні за вказаною схемою серологічні ознаки: 5,4 % – більш ніж захисний рівень антитоксичних антитіл, а 13,8 % були гіперімунними. Серед хворих на дифтерію не захищені проти дифтерії діти до 7 років становили 75,0 %, в 8-17 років – 50,0 %, в 18-27 років – 31,8 %, 28-37 років – 65,4 %, 38-47 років – 81,7 %, 48-57 років – 91,0 %, у старших за 58 років – 42,9 %. Таким чином, контингентами ризику стосовно дифтерії в разі встановленого захворювання були особи 38-47 років, 48-57 років, що збігалося з контингентами ризику серед населення в цілому [11]. Захищені проти дифтерії серед хворих виявлені тільки серед осіб 18-27 років (9,0 %), 28-37 років (13,7 %). Також серед хворих школярів 8-17 років зареєстровано 37,5 %, серед молодих осіб 18-27 років – 36,4 %, осіб 28-37 років – 17,0 % гіперімунних осіб.

Співвідношення первинного діагнозу «дифтерія» та остаточного діагнозу «дифтерія» свідчить про те, що спочатку 60,8 % хворих встановлювались інші діагнози, а після клініко-лабораторного обстеження в динаміці змінювались на «дифтерію» (табл. 2). Питома вага первинного діагнозу «дифтерія» становила 39,2 % (майже однакова серед всіх серологічних контингентів), найзначніша – серед хворих, які не мали захисних рівнів антитіл (46,3 %). Характерно, що співвідношення первинного й остаточного діагнозу «дифтерія» для різних серологічних контингентів – різне. Так,

Таблиця 2

Серологічна характеристика дифтерії (%)

Рівень антитоксичного імунітету проти дифтерії, МО/мл	Первин- ний діаг- ноз		Клінічна форма			Перебіг				Вакцинний анамнез			Бактеріоло- гічна характе- ристика			Рівні антитоксичного протиправцевого імунітету, МО/мл						Хворі на дифтерію за оста- точним діагнозом	
	Дифтерія	Інші діагнози	Локальна	Поширена	Токсична	Легкий	Середній	Тяжкий	Летальний	Не щеплені	Щеплені за схемою	Щеплені з порушенням схеми	C.d. gravis	C.d. mitis	Не виділено	Не мають антитіл	Менше 0,1	0,1-0,5	1,0- 4,0	8,0 і більше			
																					абс	%	
Не мають антитіл	38,0	62,0	26,2	73,8	52,3	26,2	50,0	23,8	9,5	47,6	16,6	35,7	72,2	27,8	-	26,1	19,0	26,2	21,4	7,1	43	33,0	
Менше 0,1	46,3	53,6	31,7	65,8	48,7	21,9	46,3	31,7	4,8	36,6	9,7	53,7	56,0	39,0	4,8	-	14,6	43,9	3,2	9,7	42	32,3	
0,1-0,5	31,5	68,5	47,3	52,7	10,5	42,1	31,5	26,3	-	36,8	21,0	42,1	68,4	0,5	26,3	5,2	15,6	42,1	31,5	5,2	20	15,3	
1,0-2,0	33,3	66,7	16,6	83,4	16,6	16,6	33,3	50,0	-	30,0	-	70,0	33,3	-	66,7	-	-	-	66,7	33,3	7	5,4	
4,0 і більше	35,2	64,7	70,5	29,4	11,6	70,5	17,6	5,8	-	17,6	41,2	41,2	58,8	17,6	23,5	0,5	-	0,5	23,5	64,7	18	13,8	
Всього	39,2	60,8	36,8	63,2	35,2	32,8	41,6	25,6	4,8	37,6	17,6	44,8	63,2	24,8	12,0	10,4	13,6	30,4	28,8	16,8	130	100,0	

серед хворих, які не мали антитіл до дифтерії, це співвідношення мінімальне – майже 1:1, серед хворих, які не мали захисних рівнів, – 1,4:1, серед хворих із середнім рівнем антитіл – 2:1, захисним рівнем антитіл – 6:1, а серед «гіперімунних» хворих – 2,6:1. Тобто в міру зростання рівня антитіл у хворих зростає можливість гіпердіагностики вже на етапі первинного діагнозу.

За клінікою в цілому серед хворих перевищувала розповсюджена форма дифтерії, локальна форма становила майже в 2 рази менше. Токсична форма різного ступеня становила 35,2 % серед всіх хворих. Характерно, що токсична форма дифтерії серед незахищених контингентів становила половину випадків, а серед захищених проти дифтерії хворих на токсичну форму було в 3-10 разів менше. Хворі на дифтерію, які мали рівні антитоксичних антитіл 4,0 МО/мл і більше, в 70,5 % перенесли захворювання в локальній формі і з легким перебігом. У цілому серед хворих переважав перебіг середньої тяжкості, летальність зареєстрована тільки серед незахищених проти дифтерії. Привертають увагу деякі особливості характеристики хворих на дифтерію, які мали високі захисні рівні антитоксичних антитіл (1,0-2,0 МО/мл), а саме: в 83,4 % випадків це була розповсюджена дифтерія, в 50 % з тяжким перебігом. Характерно, що всі хворі цього серологічного контингенту були щеплені поза схемою або не щеплені. Взагалі, серед хворих на дифтерію переважали щеплені особи (62,4 %), але за схемою тільки 17,6 %. У той же час, серед незахищених проти дифтерії хворих щеплені за схемою становили лише 9,7 %, а серед «гіперімунних» хворих – 41,2 %. Не щеплені хворі найбільшу частку становили ті, які не мали антитіл – 47,6 %, найменшу – серед «гіперімунних» – 17,6 %. Аналіз рівнів протиправцевих антитіл, які є об'єктивними показниками як захищеності, так і щепленості, свідчить, що не мали антитіл проти правця тільки 10,4 % хворих на дифтерію, а не щеплених було 37,6 %. Значить, дані про щеплення в картах епід-розслідування були неповними і значною мірою замість слів «не мають даних про щеплення» використовували термін «немає щеплень». Очевидно, такі щеплення були зроблені багато років тому, в іншій місцевості, не збереглися в медичній документації тощо. У той же час, рівні протиправцевих антитіл у хворих на дифтерію свідчать і про те, що хворі щепились давно або неякісно, бо частка осіб, які не мають антитіл, серед хворих більша, ніж у населення в 11,5 разу. Характерно, що серед хворих, які не мають антитіл до дифтерії, тільки 26 %

не захищені і проти правця, а значна їх частина щепилась. Найкраще захищені проти правця (99,5-100 % мають високі рівні антитіл та є гіперімунними) хворі на дифтерію, які також мають відповідні рівні протидифтерійних антитіл. Це також є підтвердженням щепленості.

Бактеріологічне підтвердження діагнозу «дифтерія» (табл. 3) за період спостереження становило 88 %, серед етіологічних агентів переважали коринебактерії штаму гравіс (63,2 %). Характерно, що різні серологічні контингенти значно відрізняються за показником бакпідтвердження. У хворих, які не мають антитіл проти дифтерії, в 100 % виділені збудники дифтерії, у хворих, що не мають захисного рівня антитіл – в 95,2 %. У той же час бактеріологічно не підтверджені 23,5-66,7 % випадків дифтерії у хворих з високими та надвисокими рівнями антитіл. Встановлення діагнозу «дифтерія» у людей без виділення збудника відбувалося переважно за клінічними показаннями. Серед 15 хворих на дифтерію без бакпідтвердження 60 % осіб мали розповсюджену форму дифтерії середньої тяжкості та токсикозом різного ступеня в 33 % випадків. Нещеплені серед хворих без бакпідтвердження становили лише 6,6 %, а серологічно незахищених взагалі не було. У той же час особи із середнім рівнем антитіл серед хворих без бакпідтвердження становили 40 %, з високим рівнем – 53,3 %. За роки епідемії померло 6 хворих на дифтерію, у т.ч. 2 дітей. Нещеплених серед них було 50 %, не мали антитоксичних антитіл – 66,6 %, а мали рівні нижче захисного (0,1 МО/мл) – 33,3 %. Токсичні форми у померлих були в 66,6 %, дифтерійний круп – в 33,3 %.

Серед досліджених 23 перехворілих на дифтерію в термін від 6 міс. до одного року після одужання не мали антитіл в перші дні захворювання 43,4 % та мали рівні антитіл нижчі ніж захисні 39,1 %. Ці контингенти становили відповідно 4,3 і 13,0 % після одужання. Рівень антитоксичних антитіл зріс у 2 рази в 13 %, в 4 рази – у 13 %, більш ніж в 4 рази – у 62,5 %. У 8,6 % досліджених хворих він не змінився, а у 4,3 % знизився, один хворий зовсім не відповів продукцією антитіл. Характерно, що серед незахищених та осіб з низькими і середніми рівнями антитіл значно переважали перехворілі на тяжку і середньотяжку дифтерію, а після дифтерії з легким перебігом переважали особи з високими та надвисокими рівнями антитоксичних антитіл. У цілому, рівні антитіл проти дифтерії у перехворілих через 6-12 міс. були нижчими, ніж у носіїв токсигенних коринебактерій, в 1,5-2,5 разу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед носіїв (табл. 3) токсигенних коринебактерій дифтерії 35 % виявлено при бактеріологічному дослідженні хворих на патологію ЛОР-органів, 47 % серед контактних з осередків дифтерії та 18 % – при бактеріологічному дослідженні з профілактичною метою. Визначення антитоксичного імунітету проводилось в перші дні після виявлення, в динаміці через 7-14 днів досліджено тільки 30,9 % носіїв. Встановлено, що 62,6 % носіїв мають характерні серологічні ознаки (високі та надвисокі рівні антитоксичних антитіл проти дифтерії), а 21,6 % – можливі серологічні ознаки. У той же час 15,8 % носіїв мали не характерні серологічні ознаки (відсутність і низькі рівні протидифтерійних антитіл). Характерно, що носії серед контактних з осередків мали дещо вищі показники антитоксичного імунітету проти дифтерії (68 % з високим рівнем), а носії серед хворих на ЛОР-патологію – дещо нижчі показники (17,1 % незахищених і майже в 2 рази менше носіїв з високим рівнем антитіл). Серед досліджених в динаміці носіїв порушені терміни другого дослідження: в 37,5 % – раніше 7-го дня, в 11,5 % – пізніше 14-го дня. Найменше досліджено в динаміці найбільш значущі для диференційної діагностики контингенти (серонегативні та незахищені – 23,4 %). Вакцинний анамнез носіїв токсигенних коринебактерій значно відрізняється від такого у хворих на дифтерію: тільки 1,8 % носіїв були нещепленими і водночас більшість (63,4 %) носіїв була щеплена за схемою. Зіставлення серологічних показників і щепного анамнезу свідчать про прямий зв'язок між ними: чим вище рівні антитіл – тим вищий відсоток щеплених за схемою і нижчий відсоток не щеплених. Так, серед носіїв, які не мали антитіл, 66,6 % щеплено з порушенням схеми, 16,6 % взагалі не щеплені. У той же час серед гіперімунних носіїв 76,5 % щеплено за схемою і тільки 23,5 % з її порушенням. Встановлено, що серед носіїв, виявлених при дослідженні з профілактичною метою, значно вища частка як нещеплених (4,5 %), так і щеплених за схемою (86,5 %), незалежно від серологічних показників. Ймовірно, це пов'язано з особливістю профілактичного контингенту, який складається з дітей (переважно щеплені за схемою) та дорослих старшого віку (значно більше нещеплених), які вступають в закриті лікувально-профілактичні заклади. Високі показники антитоксичного протиправцевого імунітету свідчать, що серед носіїв переважають не тільки дійсно щеплені, а й щеплені за схемою. Тільки 1 носій серед 300 досліджених не мав про-

типравцевих антитіл та протидифтерійних антитіл водночас. Прямий зв'язок характерний для показників протиправцевого і протидифтерійного імунітету серед носіїв взагалі: чим вище рівні антитидифтерійних антитіл у серологічних контингентів, тим вища захищеність проти правця. В цьому порівнянні частка незахищених проти правця знижується з 41,6 до 3,3 %, а носіїв з рівнем протиправцевих антитіл більше 1,0 МО/мл – зростає від 0 до 95 %. Взагалі співвідношення протидифтерійного і протиправцевого імунітету свідчить, що у носіїв токсигенних коринебактерій дифтерії показники протидифтерійного імунітету перевищують показники протиправцевого у вікових групах 8-17, 18-27, 28-37 років, а серед інших контингентів вони на рівні або дещо менші, ніж проти правця, та мають деякі особливості. Тобто антитоксичний імунітет, який мають носії, значною мірою щепного характеру, а особливості формуються за рахунок бустер-імунізації. Так, незначна частка (21,3 %) носіїв мала перевищення рівнів протидифтерійних антитіл над протиправцевими, а 11,3 % носіїв мали позитивну динаміку протидифтерійних антитіл у 7,2 % – більше ніж в 4 рази. Найбільше виражені серологічні особливості у носіїв, які мали високі захисні рівні антитіл. Частка носіїв без динаміки дифтерійних антитоксинів досить велика – 19,6 % і також зростає разом із збільшенням рівня антитіл, що вказує на стабілізацію їх росту.

Бактеріологічна характеристика носіїв токсигенних коринебактерій дифтерії вказує на значне переважання біовару гравіс над біоваром мітіс, але їх співвідношення значно відрізняється від хворих (8:1 у носіїв поряд з 2,6:1 у хворих). Характерно, що чим вищий рівень антитоксичних протидифтерійних антитіл у носіїв, тим більша частка біовару мітіс, а у незахищених переважає біовар гравіс.

Згідно з рекомендаціями обласної санепідемстанції, з 1995 р. у хворих на дифтерію та носіїв токсигенних штамів визначали класи антитоксичних антитіл, застосовуючи метод термічної руйнації. У 83 хворих було визначено (табл. 4), що IgM та IgM разом з IgG становлять більшість (60,2 %) антитіл. Особливо це характерно для хворих з низькими та середніми рівнями антитоксину. У той же час у хворих з високим рівнем антитоксину антитіла представлені переважно IgG (66,6-70,6 %). Навпаки, у 102 носіїв токсигенних коринебактерій переважали антитіла класу G (92,1 %). Водночас у носіїв з низькими та середніми рівнями антитіл визначені IgG та IgM одночасно в невеликій

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Серологічна характеристика носіїв токсигенних коринебактерій дифтерії

Рівень анитоксичного імунітету проти дифтерії, МО/мл	Контингенти носіїв	Носії коринебактерій токс+ за остаточним діагнозом		Вакцинний анамнез			Бактеріологічна характеристика		Рівні анитоксичного протиправцевого імунітету, МО/мл					Діагностичні особливості протидифтерійного імунітету, %				
				Не щеплені	Щеплені за схемою	Щеплені з порушенням схеми	<i>C. d. gravis</i>	<i>C. d. mitis</i>	Не мають антитіл	Менше 0,1	0,1-0,5	1,0-4,0	8,0 і більше	Рівень дифтерійного анитоксину			Динаміка антитіл	
														більше в 2 рази	більше в 4 рази	немає, %	ріст у 2 рази	ріст у 4 і більше разів
Не мають антитіл	1	1	1,9	-	100,0	-	100,0	-	-	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	6	4,2	16,6	16,6	66,6	100,0	-	-	16,6	83,4	-	-	-	-	16,6	-	-
	3	5	4,8	20,0	-	80,0	100,0	-	20,0	40,0	40,0	-	-	-	-	-	-	20,0
	4	12	4,0	16,6	16,6	66,6	100,0	-	8,3	33,3	58,3	-	-	-	-	8,3	-	8,3
Менше 0,1	1	8	14,8	16,6	50,0	33,4	100,0	-	-	-	66,6	16,6	16,6	-	-	16,6	-	-
	2	14	9,9	-	14,2	85,8	100,0	-	-	15,3	28,5	50,0	7,1	-	-	7,1	-	14,2
	3	13	12,3	15,3	15,3	69,4	84,7	15,3	-	7,6	46,2	46,2	-	-	-	26,0	-	-
	4	35	11,6	8,5	21,2	69,6	93,9	6,1	-	9,1	42,4	42,4	6,0	-	-	15,1	-	6,1
0,1-0,5	1	15	27,7	7,6	84,6	7,6	100,0	-	-	-	53,8	30,7	15,3	7,6	7,6	7,6	15,2	-
	2	25	17,7	-	44,0	56,0	92,0	8,0	-	-	52,0	24,0	24,0	-	-	8,0	4,0	4,0
	3	25	23,8	-	40,0	60,0	80,0	20,0	-	8,0	32,0	40,0	20,0	-	-	20,0	4,0	12,0
	4	65	21,6	1,6	50,7	47,6	89,8	11,1	-	3,3	44,4	31,7	20,6	1,5	1,5	12,6	6,3	6,3
1,0-2,0	1	13	24,0	-	100,0	-	90,9	9,1	-	-	-	54,5	45,5	-	-	9,0	9,0	-
	2	37	26,2	-	81,0	18,9	70,2	29,8	-	-	16,2	75,6	8,1	-	15,4	21,6	5,4	16,2
	3	15	14,2	-	46,6	53,4	86,6	13,4	-	-	20,0	40,0	40,0	-	-	20,0	-	-
	4	65	21,6	-	76,2	23,8	77,8	22,2	-	-	14,2	63,4	22,2	-	13,1	19,0	4,7	9,5
4,0 і більше	1	17	31,8	-	92,3	7,7	84,6	15,4	-	-	-	30,7	69,2	23,0	30,7	-	7,6	-
	2	59	41,8	-	77,9	22,1	97,9	2,1	-	-	3,4	37,2	59,3	13,4	37,2	20,3	3,4	11,8
	3	47	44,7	-	68,0	32,0	86,2	13,8	-	-	8,5	25,5	65,9	10,6	14,8	36,1	2,1	-
	4	123	41,0	-	76,5	23,5	89,1	10,9	-	-	5,0	31,9	63,1	18,4	30,0	23,5	3,4	5,8
Всього	1	54	100,0	4,5	86,5	9,0	97,8	2,2	-	2,2	22,7	38,6	36,3	9,0	21,3	6,8	9,0	-
	2	141	100,0	0,7	63,8	35,5	88,7	11,3	-	2,1	21,3	43,9	32,7	11,4	23,4	19,8	3,5	11,3
	3	105	100,0	1,9	53,3	44,8	84,8	15,2	0,9	5,7	21,9	27,6	43,9	4,7	5,7	24,7	2,8	4,7
	4	300	100,0	1,8	63,4	34,8	88,7	11,3	0,3	3,4	21,7	37,2	37,4	8,7	21,3	19,6	4,1	7,2

Примітки: носії, виявлені 1 – при профілактичному обстеженні; 2 – в осередках дифтерії; 3 – серед хворих на ЛОР-патологію, 4 – всього.

кількості (26,4-27,3 %). Вищевказана структура імунноглобулінів свідчить про те, що для хворих на дифтерію значною мірою притаманна первинна імунна відповідь, а для носіїв – переважно вторинна імунна відповідь.

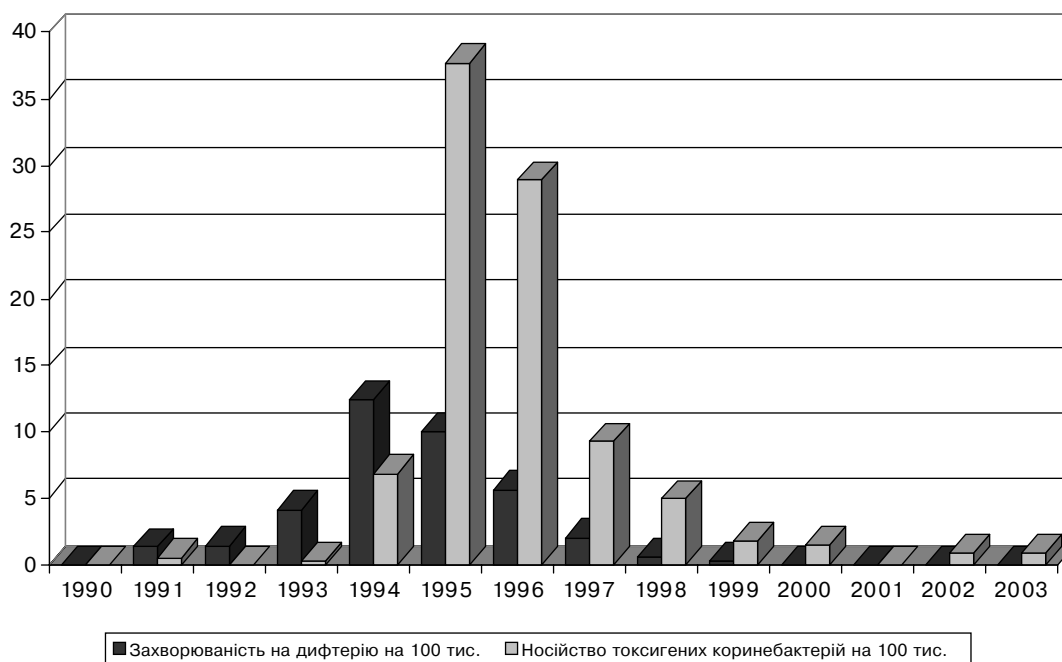
Таким чином, застосований аналіз серологічних і пов'язаних з ними деяких клінічних, епідеміологічних показників у хворих на дифтерію та носіїв токсигенних штамів дифтерійних мікробів за весь період епідемії та післяепідемічний період показав суттєві відмінності для цих двох форм дифтерійної інфекції. Досвід епідемії та післяепідемічного періоду пока-

зав, що для об'єктивної діагностики дифтерійної інфекції серологічні показники застосовувались вкрай недостатньо. Якщо рекомендації ВООЗ стверджують, що рівень дифтерійного анитоксину більше 1,0 МО/мл забезпечує стійкий і тривалий захист від дифтерії, а ми встановлюємо понад 20 % діагнозів «дифтерія» у хворих з таким рівнем антитіл, то треба крім клінічних показників на етапі остаточного діагнозу підтвердити його іншими об'єктивними специфічними серологічними показниками. Також це стосується щонайменше 15 % носіїв, незахищених проти дифтерії. Насторожує той факт, що більше як 90 % хворим

Таблиця 4

Результати визначення класів анитоксичних антитіл при дифтерійній інфекції

Кон- тин- гент	Не мають антитіл		Мають антитіла		Дослідже- но на кла- си антитіл		Менше 0,1 МО/мл, %			0,1-0,5 МО/мл, %			1,0-2,0 МО/мл, %			4,0 МО/мл і більше, %			Всього, %		
	абс	%	абс	%	абс	%	IgG	IgM	IgG+ IgM	IgG	IgM	IgG+ IgM	IgG	IgM	IgG+ IgM	IgG	IgM	IgG+ IgM	IgG	IgM	IgG+ IgM
Хворі	42	33,0	88	67,0	83	94,3	12,2	51,2	36,6	31,6	15,8	52,6	66,6	-	33,3	70,6	-	29,4	29,0	25,8	34,4
Носії	12	4,0	288	96,0	102	35,4	72,7	-	27,3	73,6	-	26,4	100,0	-	-	100,0	-	-	92,1	-	7,9



Мал. 1. Динаміка дифтерійної інфекції за 1991-2003 рр.

на дифтерію остаточний діагноз встановлювався після лікування в обласній інфекційній лікарні. Матеріали цього повідомлення та дослідження інших авторів [4, 5] дозволяють погодитись з елементами гіпердіагностики на користь хворого на етапі первинного діагнозу. Але на етапі остаточного діагнозу в сучасних умовах розвитку лабораторної діагностики ні гіпо-, ні гіпердіагностика дифтерійної інфекції не дозволені. Традиційні дослідження анитоксичного протидифтерійного імунітету цього контингенту в РПГА треба доповнити сучасними методами диференційної лабораторної діагностики, можливо на обласному та центральному рівнях.

Висновки

1. За роки епідемії та післяепідемічного періоду серологічно досліджено 130 (94,8 %) випадків

дифтерії та 300 (91,0 %) – носійства токсигених коринебактерій.

2. Характерні серологічні ознаки в показниках початкових рівнів анитоксичних антитіл мали 63,5 % хворих на дифтерію та 62,6 % носіїв токсигених коринебактерій дифтерії. Нехарактерні серологічні ознаки мали 19,2 % хворих і 15,6 % носіїв.

3. Показники серологічних досліджень (обстеження в динаміці тільки 3,8 % хворих і 30,9 % носіїв, у т.ч. з позначенням класів антитіл тільки в 35,4 %, порушення термінів повторних обстежень в 49 %) були незадовільними з позиції пріоритетності для диференційної діагностики дифтерійної інфекції у щеплених, саме їх, а не тільки початкових рівнів антитіл.

4. Співвідношення показників протиправцевих і протидифтерійних антитіл у хворих, носіїв і населення в цілому свідчить, що незахищені про-

ти дифтерії серед цих контингентів були дійсно не щепленими або щепленими не за схемою.

5. Стан щепленості та фактичної захищеності (початковий рівень антитіл) зумовлюють формування відповідної клінічної форми (серед хворих переважають незахищені, а серед носіїв – високо захищені проти дифтерії).

6. Встановлення остаточного діагнозу дифтерії або носійства токсигенних коринебактерій у разі визначення нехарактерних серологічних ознак проводилось переважно за клінічними ознаками, не враховуючи результати серологічних досліджень і їх динаміку.

7. Оцінка серологічних показників дифтерійної інфекції в динаміці за роки епідемії та у післяепідемічний період свідчить про можливість гіподіагностики та гіпердіагностики як дифтерії, так і носійства.

8. Для об'єктивної діагностики дифтерійної інфекції необхідне внесення серологічних показників в офіційні критерії встановлення діагнозу, а також вдосконалення серологічної діагностики за рахунок визначення антибактерійних антитіл і гомо- та гетерологічних антитоксичних антитіл під час лікування специфічною сироваткою.

Література

1. Дифтерия / Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова Н.П. и др. – М., 1988. – 208 с.
2. Деміховська О.В. Епідеміологічна характеристика дифтерії 90-х років // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 4. – С. 5-11.
3. Чудна Л.М., Оксїюк В.Г., Красюк Л.С. та ін. Дифтерія в Україні // Дитячі інфекції. – 2000. – С. 3-9.
4. Оксїюк В.Г. К вопросу о лабораторном подтверждении диагноза «дифтерия» // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 1. – С. 29-33.
5. Печінка А.М. Ще раз до питання про діагноз «дифтерія» та його лабораторне підтвердження // Сучасні інфекції. – 1999. – № 3. – С. 80-84.
6. Запорожец Т.С., Беседнова И.Н., Лунина Л.Г. и др. Показатели дифтерийного антитоксического иммунитета у больных и бактерионосителей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 4. – С. 12-15.

7. Малий В.П., Полукчі О.К., Волобуєва О.В.. Динаміка показників місцевих захисних факторів у хворих на дифтерію // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 1. – С. 14-17.

8. Анохин В.А., Зинкевич О.Д., Фаткуллина Г.Р. и др. Показатели антитоксического иммунного ответа при нетоксических формах дифтерии ротоглотки // Экспериментальная и клиническая иммунология. – 2002. – № 3. – С. 47-51.

9. Шмелева Е.А., Макарова С.И., Бабурина И.Г., Корженкова М.П. Участие антибактериальных иммуноглобулинов в формировании противобактериального иммунитета // Мат. 3^й межд. конф., посв. 80-летию Ин-та им. Пастера. – С-Петербург, 2003. – С. 28.

10. Дифтерия: Руководство по лабораторной диагностике дифтерии. – ВОЗ, 1994. – 26 с.

11. Литвиненко Л.М. Динаміка колективного імунітету населення міста до дифтерії та правця після епідемії дифтерії та масової імунізації // Проблеми епідеміології, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. – Київ, 2002. – С. 73-81.

12. Слюсарь Л.И., Сохин А.А., Лагунов Ю.В. и др. Некоторые иммунологические методы в профилактике инфекций, управляемых вакцинами. – Новокузнецк, 1991. – С. 3-12.

13. Наказ МОЗ України №198 від 05.08.99 р. «Про вдосконалення профілактики, діагностики та лікування правця».

SEROLOGICAL CHARACTERISTIC OF DIPHTHERIA INFECTION

L.M. Lytvynenko

SUMMARY. During the years of epidemic and in post epidemic period 130 diphtheria patients and 300 carriers of toxic corynebacteria were serologically investigated. Only 65,3 % patients and 62,6 % carriers had absolutely specific serological signs. The correlation of antidiphtheria and antitetanus antibodies testifies that the vast majority of diphtheria patients with low level of antibodies were either not vaccinated or vaccinated not according to the scheme. The analysis of correlation between clinical, epidemiological, bacteriological indications showed, that the possibility of hypo- or hyperdiagnostics is more probable during the epidemic peak or its diminish. This analysis also proved the necessity of investigating antibacterial immunity against diphtheria for more objective diagnosing of diphtheria infection.

© Сельнікова О.П., Чудна Л.М., Мойсеева Г.В., Маричев І.Л., 2004
УДК 612.017-058.86:616.931+616.98

О.П. Сельнікова, Л.М. Чудна, Г.В. Мойсеева, І.Л. Маричев **РІВЕНЬ ІМУНІТЕТУ ДО ДИФТЕРІЇ ТА ПРАВЕЦЯ СЕРЕД** **ЩЕПЛЕНИХ ДІТЕЙ У МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України,
ДП «Центр імунобіологічних препаратів»

Проаналізована захворюваність на дифтерію серед різних вікових груп в Україні. Наведено результати вивчення колективного імунітету до дифтерії в цілому по Україні та в Миколаївській області за останні роки. Представлено результати вивчення протидифтерійного та протиправцевого імунітету у 63 дітей в Миколаївській області з аналізом захворюваності на ці інфекції у даній віковій групі. Проаналізовано результати моніторингу варіацій специфічних показників якості серій вакцини АКДП, яка використовувалась для проведення імунізації. Зроблено висновки щодо імуногенності вакцини АКДП вітчизняного виробництва.

Епідемія дифтерії, яка почалася в 1991 р., не повністю ліквідована й досі. Актуальність проблеми дифтерії зумовлена повільними темпами зниження захворюваності. Так, у 2001 р. в Україні зареєстровано 283 випадки дифтерії, у 2002 р. – 285, у 2003 р. – 154. При цьому серед дітей віком до 14 років у 2002 р. зареєстровано 27 випадків, у 2003 р. – 35. Продовжують реєструватися і летальні наслідки від дифтерії.

Показники захворюваності серед дорослих склали в 2000 р. 0,74 на 100 тис. населення, у 2001 р. – 0,57, у 2002 р. – 0,64 на 100 тис. Захворюваність серед дітей до 2 років також зберігалася на відносно високому рівні: у 2000 р. – 0,51, у 2001 р. – 0,68, у 2002 р. – 0,27 на 100 тис. У 2003 р. захворюваність у цій групі знижується до 0,09 на 100 тис.

Вивчення колективного імунітету до дифтерії в Україні показало, що на початку 90-х років у період виникнення епідемії кількість осіб, які мають імунітет, складала всього 56-57 %. Проведена активна імунопрофілактика сприяла підвищенню цього показника до 85 % в цілому по Україні. При цьому встановлено, що серед дітей питома вага незахищених протягом останніх років була у 1,5-2,3 разу нижча, ніж серед дорослих [1]. Підви-

щенню рівня колективного імунітету сприяло також повне виключення препаратів зі зменшеним антигенним навантаженням (АДП-М анатоксин) для первинної вакцинації дітей.

Для досягнення епідемічного благополуччя по дифтерії не менш 90 % дітей і 75 % дорослих повинні мати захисний рівень антитіл до дифтерії.

Правець до останнього часу в Україні не ліквідований. Як і раніше, реєструються спорадичні випадки цієї небезпечної, часто смертельної хвороби.

Наведене вище свідчить, що проблема захисту населення України від захворювань дифтерією і правцем залишається актуальною.

На сьогодні імунізація проти цих інфекційних хвороб є єдиним ефективним методом їх профілактики.

Метою даної роботи було вивчення рівня імунітету проти дифтерії і правця у щеплених дітей (на моделі Миколаївської області).

Грунт-імунітет, що виробляється у дітей в результаті первинного щепного комплексу проти цих інфекцій, є фундаментом майбутнього рівня імунітету, підтримуваного бустерними впливами протягом наступного життя людини.

Тому саме рівень імунітету в 4-разово щеплених дітей раннього віку був об'єктом вивчення.

Матеріали і методи

Досліджено рівень антитіл до дифтерії і правця в сироватках крові практично здорових щеплених 63 дітей. Розподіл дітей за статтю наступний: хлопчики – 32 (50,8 %), дівчатка – 31 (49,2 %). Усі діти були 4-разово щеплені проти дифтерії, правця, кашлюку і поліомієліту. Останнє 4-те щеплення вони одержали в грудні 2000 – січні 2001 р.р.

У дослідженні сироватки крові взяті з вени. Забір крові зроблений у 4 кварталі 2003 р., тобто через 2,5 року після останнього щеплення.

Кількісне визначення специфічних антитіл до збудників дифтерії і правця проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційних тест-систем фірми

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

«Immuno-biological laboratories» (Німеччина). Рівень специфічних антитіл визначали в міжнародних одиницях у мл (МО/мл).

Оцінку проводили за наступними критеріями: 0,01 МО/мл – не захисний титр; титри антитіл від 0,01 до 0,09 МО/мл забезпечують базову несприйнятливості до дифтерії (слабко захисні); титри від 0,1 до 0,4 МО/мл – захисні; титри від 0,5 до 1,0 МО/мл – високі; титри вище 1,0 МО/мл – високо захисні [2].

Титри до правця оцінювалися за такими ж критеріями, як і дифтерії.

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження колективного імунітету до дифтерії і правця у населення України проводяться більше 20 років.

Щорічно досліджується від 16 тис. до 45 тис. сироваток. Аналіз отриманих результатів проводиться в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб АМН України.

Встановлено, що протягом останніх 5 років (1998-2002 рр.) кількість захищених від дифтерії коливалася від 79,0 до 84,5 % в окремі роки. Кількість серонегативних становила 3,3-6,9 %. У Миколаївській області кількість серонегативних серед міського населення складала 6,1-14,4 %, незахищених 13,0-31,1 %, захищених – 68,9-87,0 % (табл. 1).

На фоні зазначеного рівня колективного імунітету в Миколаївській області в 2000 р. було зареєстровано 22 випадки дифтерії (1,71 на 100 тис.), у 2001 р. – 9 (0,7 на 100 тис.), у 2002 р. – 2 випадки (0,16 на 100 тис.).

Вивчення рівня колективного імунітету до правця за період з 1986 р. показало, що кількість серонегативних коливалася в межах від 10,8 % у 1986 р. до 1,0 % у 2002 р. Останні 5 років захисний рівень імунітету до правця мало 97,5-97,9 % населення.

Вивчення рівня протидифтерійного імунітету в 63 дітей у м. Миколаєві показало, що в 23 дітей (36,5 %) відмічалися дуже високі титри антитіл до дифтерії (>1 МО/мл), у 22 дітей (35,0 %) – високі захисні титри антитіл (0,5-0,9 МО/мл), у 17 дітей (27,0 %) – захисні титри (0,1-0,4 МО/мл) і тільки в однієї дитини (1,5 %) титр був слабкозахисним (<0,01-0,09 МО/мл, табл. 2).

Як видно з таблиці, всі обстежені діти виробили імунітет до дифтерії.

Захворюваність на дифтерію серед дітей до 14 років у Миколаївській області в 2002 р. не реєструвалася. У 2003 р. зареєстрований один випадок захворювання у дитини, старшої 7 років. Таким чином, серологічні дані корелюють з рівнем захворюваності в області.

21 дитина всі 4 щеплення одержала АКДП вакциною (серії 10-1; 13-10; 16-1; 20-4; 21-5; 22-8; 24-3; 26-8; 27-1; 30-5) харківського виробництва. Інші 42 дитини перші два або три щеплення одержали АКДП вакциною харківського виробництва, а 3-ю або 4-ю – АКДП вакциною російського виробництва.

Зазначені серії вакцини підлягали моніторингу варіацій специфічних показників якості, з метою аналізу тенденцій щодо стабільності встановлених показників якості препарату від серії до серії; оцінки впливу змін, які внесені у виробництво і контроль, на стабільність показників якості. Моніторинг проводився шляхом аналізу варіацій контрольованих параметрів методом контрольних карт [3] і статистичними методами.

Результати досліджень компонентів АКДП вакцини: кашлюк, дифтерія і правець – вказують на те, що вибірки серій спочатку однорідні і жоден показник не вносить грубої помилки. Специфічна активність компонентів вакцини в основному стабільна і має тенденцію до зростання (мал. 1).

Як показали проведені дослідження, найбільша кількість дітей з дуже високими титрами антитіл (>1 МО/мл) до дифтерії була серед дітей, щеплених тільки харківською вакциною – 52,4 %. Серед щеплених харківською і російською вакциною їх кількість складала 27,8 і 29,2 % (табл. 3).

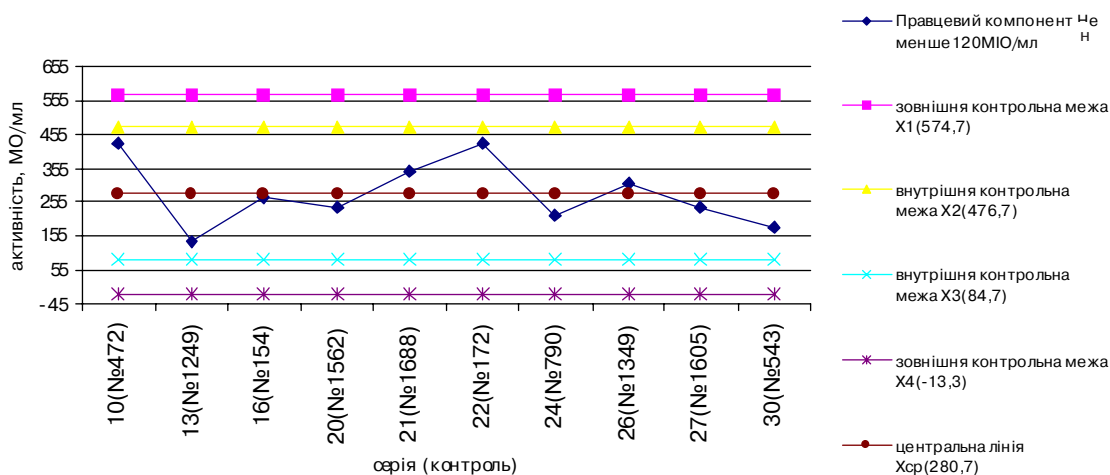
Імунітет до правця також виробили всі щеплені діти (табл. 2). При цьому у всіх 8 дітей, що мають дуже високі титри антитіл до правця (>1 МО/мл), були також дуже високі титри до дифтерії. З 8 дітей з дуже високими титрами до правця троє у минулому щеплені тільки вакциною харківського виробництва, одна дитина 3-є щеплення одержала російською вакциною і чотири дитини одержали 4-є щеплення російською вакциною.

Таблиця 1

Рівень колективного імунітету до дифтерії в Миколаївській області (2000-2002 рр.)

Рік	Кількість сироваток	Кількість серонегативних		Кількість незахищених		Кількість захищених	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
2000	139	8	5,7	29	20,9	102	73,4
2001	59	5	8,5	7	11,9	47	79,6
2002	103	13	12,6	28	27,2	62	60,2

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Адсорбована кашлюково-дифтерійно-правцева вакцина виробництва ЗАТ «Харківське підприємство з виробництва імунобіологічних і лікарських препаратів «Біолік», Україна.

Таблиця 2

Титри антитіл до дифтерії і правця, %

Хвороба	Титри антитіл, МО/мл				
	<0,01	0,01-0,09	0,1-0,4	0,5-1	>1,0
Дифтерія	-	1,5	27,0	35,0	36,5
Правець	-	23,8	55,5	8,0	12,7

Таблиця 3

Рівень імунітету до дифтерії в дітей, щеплених різними вакцинами

Схема імунізації	Усього сироваток	Титри антитіл у МО/мл							
		0,01-0,09		0,1-0,4		0,5-0,9		>1,0	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4 щеплення вакцини «Біолік», Харків	21	1	4,8	4	19,0	5	23,8	11	52,4
1, 2, 4 щеплення вакцини «Біолік», Харків, 3-є щеплення, Росія	18	-		6	33,3	7	38,9	5	27,8
1, 2, 3 щеплення вакцини «Біолік», Харків, 4-е щеплення, Росія	24	-		6	25,0	11	45,8	7	29,2

Висновки

1. Усі діти, які отримали повний курс щеплення вакциною АКДП, набули імунітет до правця і дифтерії, що свідчить про досить високу імуногенність вакцин, які використовувались.

2. У подальшому вакцинацію дітей в Україні проти кашлюку, дифтерії, правця доцільно проводити вакциною АКДП виробництва ЗАТ «Харківського підприємства з виробництва імунобіологічних і лікарських препаратів «Біолік».

Література

1. Чудна Л.М., Оксіюк В.Г., Красюк Л.С. та ін. Дифтерія на сучасному етапі розвитку епідемічного процесу // Дитячі інфекції. – 2001. – Вип. 23 – С. 3-10.
2. Галазко А. Дифтерія. – Женева, 1993. – 24 с.
3. Лапач С.Н., Пасечник М.Ф., Чубенко А.В. Статистические методы в фармакологии и маркетинге фармацевтического рынка. – К.: ЗАТ «Укрспецмонтажпроект», 1999. – 312 с.

IMMUNITY LEVEL Tr KIPHTHERIA ANK TETANUS AMrNG VACCINATEK CHILKREN IN MYKrlAIV REGIkN

O.P. Selnikova, L.M. Chudna, H.V. Moiseyeva,
I.L. Marychev

SUMMARY. Morbidity by diphtheria among different age groups in Ukraine have been analysed. The results of investigation of collective immunity to diphtheria as

a whole in Ukraine and in Mykolaiv region for the latest years are adduced. Study results of antidiphtheria and antitetanus immunity in 63 children of Mykolaiv region with morbidity analysis by these infections in the mentioned age group are presented. The monitoring results of variations of specific DTP vaccine series quality indices, which was used for immunization have been analysed. The conclusions in respect of immunogenity of DTP vaccine of domestic manufacturing are made.

© Копча В.С., Андрейчин М.А., 2004
УДК 616.935-06:616:343

В.С. Копча, М.А. Андрейчин

УРАЖЕННЯ ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ШИГЕЛЬОЗІ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Шляхом обстеження 40 хворих на гострий шигельоз апробовано інформативність біохімічного маркера ураження тонкої кишки – її білка, що зв'язує жирні кислоти (i-FABP), у сироватці крові. Доведено, що у 40 % таких пацієнтів поряд з товстою кишкою уражається й тонка, що дає змогу виділяти ентероколітну форму цієї недуги. Розвиток такої клінічної форми удвічі частіше спричиняють шигели Зонне, ніж Флекснера. Швидка елімінація із сироватки крові дозволяє використовувати i-FABP не тільки для ранньої діагностики ентериту, але і для встановлення повноти одужання після перенесеного шигельозу чи іншої гострої кишкової інфекції (ГКІ).

Згідно з класифікацією В.І. Покровського та М.Д. Ющука (1994), шигельоз поділяється на три форми: гостру, хронічну і шигельозне бактеріоносійство. Гострий шигельоз має колітний, гастроентероколітний і гастроентеритний клінічні варіанти, кожен з яких може мати легкий, середньотяжкий (із зневодненням I-II ступеня) і тяжкий ступінь (із зневодненням III ступеня) [1]. Примітно, що зазначені, а також деякі інші автори [2-5] не виділяють ентероколітного клінічного варіанту недуги.

Інші науковці такої думки не поділяють і зазначають, що поряд з ознаками гострого коліту при шигельозі можливе ураження слизової оболонки тонкої кишки (звичайно у формі катарального ентериту). У таких випадках говорять про ентероколітну форму хвороби, при якій можуть виявлятися

ознаки інфекційного токсикозу, зневоднення і коліту [6-8]. Щоправда, в такому разі можлива мікст-інфекція. Так, часто трапляються змішані вірусно-бактерійні інфекції, у 47 % хворих дітей – поєднання з ротавірусною хворобою [9] або із супровідними хронічними хворобами (дуоденіт, панкреатит, дисферментемія).

Такі розбіжності частково зумовлені вадами обстежень хворих. Адже, діагностуючи синдром ентериту, дослідники керувалися передусім клінічними даними та змінами копрограми, які не вирізняються достатньою специфічністю, а при комбінації з проявами коліту – й поготів.

Однак у середині 80-х років збіглого століття з урахуванням значущості таких характеристик біохімічних маркерів ішемічного пошкодження тканин, як клітинна локалізація, розчинність у воді, кліренс, специфічність і швидкість виявлення у плазмі, був запропонований новий маркер ранньої діагностики пошкодження відповідних тканин – білки, що зв'язують жирні кислоти (FABP – *fatty acid binding protein*). FABP – цитоплазматичні протеїни, що містяться в тканинах, в яких активно метаболізуються жирні кислоти (серце, печінка і кишечник). FABP беруть участь у захопленні, транспорті та метаболізмі жирних кислот. Розрізняють 9 типів FABP, кожний з яких кодується власною генетичною послідовністю, відрізняється імунними властивостями і міститься в певних тканинах, зокрема в міокарді – *heart-type* (h-FABP) і тонкій кишці – *intestine-type* (i-FABP) [10].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

FABP є малими (біля 15 кДа) внутрішньоклітинними протеїнами з високим ступенем тканинної специфічності. Ішемічне пошкодження клітин гістологічно характеризується відсутністю або низьким рівнем FABP у місцях, де є значна кількість уражених клітин, та появою їх у крові. Відтак, рівень FABP у зазначених біологічних рідинах свідчить про ступінь пошкодження тонкої кишки при ішемії, інфекційному запаленні тощо [11, 12].

Метою роботи було з'ясування ступеня ураження тонкої кишки при гострому шигельозі за допомогою специфічного маркера ушкодження слизової оболонки тонкої кишки – i-FABP.

Матеріали і методи

Обстежено 40 хворих на бактеріологічно підтверджений гострий шигельоз (Зонне – 18, Флекснера – 22). Легкий ступінь хвороби встановлено у 6 (15 %), середньотяжкий – у 26 (65 %), тяжкий – у 8 (20 %) обстежених осіб. Усі хворі – жінки віком 19-45 років, які належали до режимного закритого закладу.

Негативні результати мікробіологічного дослідження на сальмонели, стафілококи та інші патогенні збудники ГКІ та вірусологічного дослідження випорожнень дали змогу зі значним ступенем імовірності заперечити наявність іншої супутньої ГКІ. Хронічної патології органів травлення у досліджуваних осіб також не було. Інші пацієнти, в яких були прояви гастритного синдрому, до обстеження не включалися. Таким чином, обстежували тільки хворих з ймовірною ентероколітною і колітною клінічними формами недуги.

Пацієнти з легким ступенем тяжкості шигельозу отримували механічно та хімічно щадну дієту, а із середнім і тяжким ступенем – ще й 5-денну терапію фуразолідом по 0,1 г 4 рази на добу.

З метою кількісного визначення i-FABP у сироватці крові використовували i-FABP-твердофазовий ELISA (ензимно-зв'язаний імуносорбентний) набір, заснований на принципі «сендвічу». Набір має мінімальний детекційний рівень 20 пг/мл і можливість виміру в межах від 20 до 5 000 пг/мл.

Метод заснований на захопленні антитілами людського i-FABP під час інкубації зразків сироватки крові та стандартів у мікротитраційних лунках, покритих антитілами до них.

У лунки додавали стрептавідин-пероксидазний кон'югат, що специфічно реагує з трейсерним (біотинальним другим) антитілом, зв'язаним з i-FABP. Надлишок стрептавідин-пероксидазного кон'югату видаляли промиванням, і в лунки після цього додавали тетраметилбензидин-субстрат. Колір насичувався пропорційно до кількості i-FABP у зразку. Ензимну реакцію зупиняли додаванням лимонної кислоти, і тоді вимірювали абсорбцію на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм. Будували стандартну криву абсорбції проти відповідних

концентрацій відомих стандартів. Концентрацію людського i-FABP у зразках визначали за стандартною кривою.

Аналізували клінічні особливості шигельозу, результати копрологічного дослідження, а також вміст i-FABP у сироватці крові, який визначали в період розпалу шигельозу (4-6-а доба недуги) і під час ранньої реконвалесценції – при стиханні клінічних проявів (10-12-а доба хвороби).

Результати досліджень та їх обговорення

У всіх хворих недуга розпочиналася гостро. Пацієнти скаржилися на озноб, відчуття ломоти і слабкості в усьому тілі, загальне нездужання, зниження чи відсутність апетиту, біль голови, запаморочення при вставанні з ліжка, біль у животі (помірний при легкому ступені) та різко виражений при тяжкому ступені недуги.

У 82,5 % хворих біль локалізувався за ходом товстої кишки, в 77,5 % – у проекції сигмоподібної кишки, в 15,0 % біль був розлитим, у 17,5 % – містився в епі- та мезогастрії. Біль з'являвся в основному перед актом дефекації і був переймистим. У 82,5 % осіб пальпаторно визначали спазмовану і болючу сигмоподібну кишку. Тенезми встановлені в 70,0 % обстежуваних. Завжди знаходили осугу язика, сухість слизової оболонки ротової порожнини.

Пульс у більшості хворих (переважно при середньому і тяжкому ступенях) був лабільним.

Частота випорожнень досягала 4-10 (при легкому ступені тяжкості), 11-20 (при середньому ступені) і більше 20 разів за добу (при тяжкому ступені). Залежно від тяжкості недуги температура тіла коливалася від субфебрильних цифр до 40 °С й утримувалася від декількох годин до 5-7 діб. Консистенція випорожнень коливалася від кашкоподібної або напіврідкої до водянистої. Макроскопічно завжди виявляли слиз (від незначної до великої кількості), часто – й домішки крові (40,0 %).

За даними ректороманоскопії, стан слизової оболонки товстої кишки в основному віддзеркалював тяжкість недуги (табл. 1): катаральне запалення частіше діагностували при легкому ступені тяжкості, а деструктивні форми проктосигмоїдиту – переважно у хворих із середнім і тяжким ступенем.

На наявність ентериту вказували такі клінічні ознаки: гурчання і розлитий біль у животі, а також здуття живота – у 22,5 % хворих, рясні й піністі випорожнення з грудками неперетравленої їжі – у 15,0 %, прояви зневоднення II ступеня – в 12,5 % осіб. Лише в окремих випадках копрологічне дослідження давало можливість судити про недостатність травлен-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Стан слизової оболонки товстої кишки у хворих на шигельоз (за даними ректороманоскопії)

Ступінь тяжкості хвороби	Число хворих	Проктосигмоїдит							
		катаральний		геморагічний		ерозивний		виразковий	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Легкий	6	5	83,3	-	-	1	16,7	-	-
Середній	28	5	17,9	10	35,7	9	32,1	4	14,3
Тяжкий	6	-	-	3	50,0	1	16,7	2	33,3
Всього	40	10	25,0	13	32,5	11	27,5	6	15,0

ня у тонкій кишці, що могло розцінюватися як прояв ентериту: жовтий колір випорожнень (у 17,5 % випадків), помірна кількість м'язових волокон, нейтрального жиру, жирних кислот, мил (у 20,0 %) і багато крохмалю, перетравлюваної клітковини та йодофільної флори (у 15,0 % хворих). Відтак, на підставі клінічних, копрологічних та інструментальних досліджень ентероколітну клінічну форму хвороби щонайбільше діагностували у 9 (22,5 %) осіб.

Більш переконливі дані про наявність ентериту в хворих на шигельоз отримали при визначенні i-FABP у сироватці крові. Так, в період розпалу захворювання (4-6-а доба недуги) у 16 (40,0 %) осіб рівень i-FABP перевищував пороговий (20 пг/мл): частіше при шигельозі Зонне – 11 (68,8 %) пацієнтів й удвічі рідше при дизентерії Флекснера – 5 (31,2 %) хворих (табл. 2).

З 16 осіб, в яких було виявлено біохімічний маркер ентериту, при легкому ступені недуги вміст i-FABP становив (76,6±25,7) пг/мл (межі коливань від 51,0 до 128,0 пг/мл), при середньотяжкому – (306,0±80,6) пг/мл (від 51,0 до 800,0 пг/мл), а при тяжкому – (560,0±240,0) пг/мл (від 320,0 до 800,0 пг/мл). Встановлено, що рівень i-FABP при легкому ступені недуги достовірно нижче, ніж при середньому і тяжкому ($P<0,05$).

Медіана вмісту i-FABP у сироватці крові під час розпалу недуги становила 282,75 пг/мл, причому у разі шигельозу Зонне середнє значення цього показника досягало (274,5±85,3) пг/мл, а при дизентерії Флекснера – (300,8±130,2) пг/мл ($P>0,05$).

У період ранньої реконвалесценції (10-12-а доба хвороби) i-FABP у сироватці крові жодної з пацієнток вже не визначався.

Таблиця 2

Розподіл хворих залежно від наявності i-FABP у сироватці крові та виду шигельозу

Шигельоз	Рівень i-FABP											
	субпороговий (n=24)						вище порогового (n=16)					
	Ступінь тяжкості											
	легкий		середньо-тяжкий		тяжкий		легкий		середньо-тяжкий		тяжкий	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Зонне (n=18)	1	2,5	5	12,5	1	2,5	2	5,0	8	20,0	1	2,5
Флекснера (n=22)	2	5,0	12	30,0	3	7,5	1	2,5	3	7,5	1	2,5
Всього	3	7,5	17	42,5	4	10,0	3	7,5	11	27,5	2	5,0

Примітка. % – відсоток від усіх хворих (n=40).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою ілюстрації ентероколітної форми шигельозу наводимо витяг з історії хвороби.

Пацієнтка В., 27 років, госпіталізована на 3-ю добу хвороби. Захворіла разом з 14 іншими особами під час харчового спалаху шигельозу Зонне. Гостро підвищилась температура тіла до 38,5 °С, з'явилися озноб, біль голови й розлитий біль у животі, несправжні поклики на низ, часті випорожнення зі слизом і прожилками крові (до 20 разів за добу). Діагноз при госпіталізації: «гострий шигельоз (клінічно та епідеміологічно), колітна форма».

Загальний стан середньої тяжкості. Шкіра бліда. Язик з брудно-сірою осугою. Пульс 90 за 1 хв, слабкого наповнення і напруження. Артеріальний тиск 100 і 70 мм рт. ст. Тони серця ослаблені. Живіт при пальпації м'який, різко болючий за ходом товстої кишки, особливо у лівій здухвинній ділянці. Сигмоподібна кишка ущільнена, спазмована, обмежено рухома. Печінка, селезінка не збільшені. Кал рідкий, зі значною кількістю слизу і прожилками свіжої крові.

При ректороманоскопії на 4-у добу хвороби виявлено геморагічний проктосигмоїдит: слизова оболонка гіперемічна, набрякла; складки потовщені. У просвіті та на стінках кишки велика кількість слизу, нерівномірно перемішаного з кров'ю. Помітні численні діapedезні крововиливи й крупніші геморагії.

Аналіз крові: ер. 3,95 Т/л, гем. 106 г/л, КР 0,8, лейкоц. 10,1 Г/л; еоз. 1 %, п. 23 %, с. 59 %; л. 13 %, м. 4 %; ШОЕ 16 мм/год; токсична зернистість нейтрофілів «+»; ЛПІ 2,88 од., ГПІ 3,04 од. Копрограма: кал рідкий, слизисто-кров'янистий; лейкоцити та еритроцити суцільно вкривають поле зору; незначна кількість нейтрального жиру, мил і неперетравлених волокон клітковини. Найпростіших, яєць глистів не знайдено. При бактеріологічному дослідженні калу виділена *S. sonnei*. РНГА з шигельозними і сальмонельозними діагностикумами негативна.

На 5-у добу недуги в сироватці крові виявлено i-FABP у концентрації 320 пг/мл.

На підставі епідеміологічних, клінічних, лабораторних та інструментальних даних діагностовано: гострий шигельоз Зонне, ентероколітна форма, середній ступінь тяжкості; геморагічний проктосигмоїдит.

Пацієнтка отримувала таке лікування: діету № 4, фуразолідон (0,1 г 4 рази на добу протягом 5 днів), парентеральні дезінтоксикаційні та регідратаційні розчини, кальцію глюконат, фестал. На 5-й день перебування в ізоляторі нормалізувалася температура тіла, ще через 2 доби зник біль у животі,

припинилися несправжні поклики на низ, тенезми, пронос. На 11-у добу i-FABP у сироватці крові не знайдено. Хвора виписана на 15-й день недуги в задовільному стані. У цей час ректороманоскопічна картина характеризувалася незначними ознаками катарального проктосигмоїдиту.

Таким чином, у значної частини хворих на гострий шигельоз виникають ураження тонкої кишки. До такого висновку доходять й інші дослідники [13, 14]. Однак реєстрація надпорогового рівня i-FABP у розпал хвороби (після 3-ї доби від початку захворювання) свідчить про те, що шигельозний ентерит не можна розглядати лише як швидкокомінуючий (1-3-добовий) тонкокишковий компонент патогенезу цієї інфекції, коли шигели розмножуються у цьому відрізку кишки, а звільнення токсину може спричинити появу водянистих випорожнень. Як видно з наведених даних, i-FABP визначається у сироватці крові після ймовірного тонкошкового компоненту шигельозу. Причому розвиток супутнього ентериту більш притаманний для шигельозу Зонне і вдвічі рідше трапляється при дизентерії Флекснера.

З наростанням тяжкості недуги спостерігається тенденція до підвищення рівня i-FABP у сироватці крові. Однак концентрація білка, що зв'язує жирні кислоти, при шигельозі та, очевидно, інших ГКІ не висока порівняно з такою патологією, як інфаркт кишечника, коли i-FABP досягає 2 000-5 000 нг/мл і вище, чи інфаркт міокарда (в останньому випадку – h-FABP) [15, 16]. Це може бути доказом того, що ураження тонкої кишки при шигельозі швидше дрібновогнищеві. Швидка нормалізація цього біомаркеру підтверджує гіпотезу про минаючі прояви ентериту. Очевидно, це може бути пов'язано з тим, що, з одного боку, шигели у просвіті тонкої кишки зазнають згубної дії травних ферментів, а з іншого – пасаж хімусу досить швидкий і тому в багатьох випадках ці бактерії не встигають повною мірою проявити свою цитопатичну дію. До того ж у цьому відділі кишечника збудники зазнають згубної дії інтерферонів, що виробляються інтерепітеліальними гранулоцитами, присутніми тут у значній кількості. Вони роблять епітеліоцити відносно резистентними до зараження шигелами й, очевидно, сприяють швидшому відновленню епітелію, ніж у товстій кишці [7].

Висновки

1. Біохімічним маркером, придатним для раннього виявлення ураження тонкої кишки при шигельозі, є поява i-FABP у сироватці крові.

2. Швидка елімінація i-FABP із сироватки крові дозволяє використовувати цей маркер не тільки для ранньої діагностики ентериту, але й для встановлення повноти одужання після перенесеного шигельозу.

3. За даними визначення i-FABP, у 40 % хворих на гострий шигельоз поряд з товстою кишкою уражається й тонка, що дає змогу виділяти ентероколітний варіант цієї недуги. Розвиток такої форми удвічі частіше спричиняють шигели Зонне, ніж Флекснера.

4. Якщо наявність i-FABP у сироватці крові прийняти за 100 % ознаку ентериту при гострому шигельозі, то клінічні та копрологічні ознаки ентериту засвідчують його наявність тільки в половини таких хворих (у 9 випадках з 16).

Література

1. Покровский В.И., Ющук Н.Д. Бактериальная дизентерия. – М.: Медицина, 1994. – 256 с.
2. Ющук Н.Д., Розенблюм А.Ю., Островский Н.Н. и др. Клинико-лабораторная характеристика острой дизентерии Флекснера // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 1. – С. 29-32.
3. Мусабаев И.К., Расулев Р.М. Дизентерия. – Ташкент: Медицина, 1982. – 164 с.
4. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – Киев: Здоров'я, 1998. – 418 с.
5. Класифікація інфекційних і паразитарних хвороб / М.А. Андрейчин, А.О. Руденко, О.Л. Ивахив, М.Д. Чемич. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 144 с.
6. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3-х т. – Київ: Здоров'я, 2001. – Т. 1. – 856 с.
7. Андрейчин М.А., Козько В.М., Копча В.С. Шигельоз. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
8. Гебеш В.В., Сухов Ю.А. Шигеллезы // Журн. практического врача. – 1997. – № 5. – С. 24-27.
9. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. – М.: Медицина, 2001. – 480 с.

10. Meunier-Durmort C., Poirier H., Niot I. et al. Fatty acid-binding proteins and unsaturated fatty acids as endogenous bioregulators // Biochem. J. – 1996. – V. 319. – P. 483-487.

11. Wu A., Graff L. Role of heart fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction // Clin. Chem. – 2000. – V. 46. – P. 718-719.

12. Kapetanios K., Pitsavos C., Vassiliadou K. et al. Heart fatty acid binding protein: the advent of a unique marker for the early detection of acute myocardial infarction patients // Eur. Heart J. – 2001. – V. 22 (Abstr. Suppl.). – P. 608.

13. Takeda I., Miwatani T. Bacterial diarrheal diseases. – Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers, 1995. – 310 p.

14. Wolf D.C., Gianella R.A. Invasive pathogens // Consultations in Gastroenterology. – 1996. – V. 1. – P. 381-384.

15. Ishii J., Nomura M., Naruse H. et al. Heart-type fatty acid-binding protein is more useful than cardiac troponin T and CK-MD isoforms for risk stratification in patients with acute coronary syndrome within 3 hrs after onset of chest pain // Circulation. – 2001. – V. 37. – P. 648A.

16. Kaptein W., Cheng S., Glatz J. et al. Early detection of acute myocardial infarction with the new marker fatty acid-binding protein: kinetic release and diagnostic value // Eur. Heart J. – 2000. – V. 21 (Abstr. Suppl.). – P. 524.

REFEAT OF THE SMALL INTESTINE AT SHIGELLOSIS

V.S. Kopcha, M.A. Andreychyn

SUMMARY. By the inspection of 40 patients with acute shigellosis is approved the informativeness of biochemical marker of defeat of small intestine – intestinal fatty acid binding protein (i-FABP) in the blood serum. It is proved, that in 40,0 % such patients both large bowel and small intestine are defeated, that enables to select the enterocolitic form of this illness. *Shigella sonnei* causes the development of such clinical form double more frequently than *Shigella flexneri*. Rapid elimination from blood serum allows to use i-FABP not only for early diagnostics of enteritis, but also for revealing the plenitude of convalescence after shigellosis or other acute intestinal infection.

М.І. Швед, І.В. Смачило, В.І. Максимлюк

ДИНАМІКА СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ З ДАМПІНГ-СИНДРОМОМ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КУТИКУЛИ ШЛУНОЧКІВ КУРЕЙ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Наведено результати дослідження складу мікрофлори товстої кишки при дампінг-синдромі та проаналізовано вплив на неї кутикули шлуночків курей. Відзначено частий розвиток дисбактеріозу при дампінг-синдромі і позитивний вплив кутикули на наявні порушення мікробіоценозу товстої кишки. Отримані результати дозволяють рекомендувати застосування кутикули для лікування дампінг-синдрому і корекції порушень кишкової мікрофлори.

Відомо, що найчастішим і тяжким ускладненням хірургічного лікування виразкової хвороби є дампінг-синдром, частота якого коливається, згідно з повідомленнями різних дослідників, від 3,5 до 80 % [1, 2]. Більшість авторів вважають, що виникнення дампінг-синдрому пов'язане з порушенням адаптативно-компенсаторних механізмів. У першу чергу, це виражене зниження чи повна відсутність секреторної активності шлунка як регулятора секреції печінки і підшлункової залози, а також нормальної моторики травного каналу, що призводить до швидкої евакуації хімусу з кукси шлунка і стрімкого пасажу його по кишечнику [3]. Крім того, втрачається бактерицидна дія соляної кислоти кукси шлунка, внаслідок чого верхні відділи тонкої кишки заселяються мікрофлорою, викликаючи надалі порушення мікробної екології усього травного каналу. Ріст умовно-патогенних бактерій, що відбувається при цьому, сприяє порушенню травлення і засвоєння їжі [3]. З іншого боку, наявні порушення травлення у пацієнтів з дампінг-синдромом, особливо порушення засвоєння білка, що проявляється великим вмістом неперетравлених м'язових волокон у калі (живильним середовищем для протеолітичної флори), формують додаткові умови для розвитку дисбактеріозу [4]. Тобто, утворюється патологічне коло.

З огляду на вищесказане стає зрозумілим необхідність пошуку шляхів корекції порушень мікробіоценозу у хворих з дампінг-синдромом. У той же

час відомо про використання кутикули шлуночків курей у лікуванні дампінг-синдрому для нормалізації моторно-евакуаторних порушень і підвищення кислотопродукувальної функції кукси шлунка [5]. Також встановлено антимікробну дію кутикули стосовно ентеробактерій родів *Escherichia*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, а також протеолітичну, амілолітичну та ліполітичну її активність [6, 7], що спонукало нас дослідити вплив кутикули шлуночків курей на мікробіоценоз товстої кишки у хворих з дампінг-синдромом.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 60 хворих, серед них 24 – з дампінг-синдромом легкого ступеня, 26 – середнього і 10 – тяжкого. Для визначення ефективності лікування з включенням кутикули шлуночків курей хворі були поділені на 2 групи: 1-а група порівняння (30 осіб) – отримувала традиційне лікування дампінг-синдрому (препарати, що сприяють нормалізації моторно-евакуаторної функції кукси шлунка, замісна терапія препаратами травних ферментів, антимікробна терапія, вітаміно-терапія тощо) [8]. 2-а група отримувала загальноприйняте лікування, за винятком препаратів травних ферментів, які були замінені на суху кутикулу шлуночків курей у дозі 0,25 г тричі на день під час прийому їжі [9, 10] протягом 14 днів. Отримані показники порівнювали з даними 20 практично здорових осіб. Дослідження мікрофлори виконували бактеріологічним методом [11] до лікування і через 14 днів після його початку. Кількість мікроорганізмів виражали в колонієутворювальних одиницях (КУО) на 1 г фекалій. Для зручності підрахунків використовували десятичний логарифм отриманого значення (lg КУО/г). Ступінь дисбактеріозу визначали за загальноприйнятими критеріями [12]. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

При дослідженні мікрофлори порожнини товстого кишечника у 88,4 % пацієнтів з дампінг-син-

дромом нами відмічено істотні зміни мікробіоценозу. При цьому дисбактеріоз I ступеня зафіксовано у 21,7 % пацієнтів, II – у 45,0 %, III – у 21,7 %.

При аналізі отриманих результатів істотні зміни встановлено в стані аеробної мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки. Перш за все – це зміни загальної кількості кишкової палички (її збільшення у 51 (85,0 %) і зменшення – у 2 (3,33 %) хворих), поява гемолітичних ешерихій у 6 (10,0 %), зростання популяційного рівня кишкової палички зі слабкою ферментативною активністю у 32 (53,3 %); збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій (клебсіел, цитробактерів, протеїв, ентеробактерів) у 40 (66,7 %) осіб. Одночасно відзначалось підвищення рівня стафілококів у 8 (13,3 %) і дріжджових грибів роду *Candida* у 4 (6,7 %) хворих.

Разом з тим, виявлено глибокі порушення в стані анаеробної мікрофлори товстої кишки. Так, у 27 (45,0 %) пацієнтів відзначено зниження кількості біфідобактерій, у 13 (21,7 %) – лактобактерій.

При дослідженні факультативної мікрофлори ізольоване збільшення кількості одного з родів умовно-патогенних ентеробактерій відзначено в 6 (10,0 %) пацієнтів, їх асоціацій – у 34 (56,7 %) хворих. В 14 (23,3 %) осіб зафіксовано поєднання підвищеного вмісту факультативних умовно-патогенних бактерій зі зниженим рівнем біфідофлори. В інших 13 (21,7 %) пацієнтів виявлено збільшення кількості умовно-патогенної мікрофлори в асоціації зі зниженим вмістом біфідо- і лактобактерій.

Лікування з включенням кутикули викликало достовірне зниження загальної кількості кишкової палички від $(8,73 \pm 0,15)$ до $(7,65 \pm 0,13)$ Ig КУО/г, $P < 0,05$ (традиційне лікування – від $(8,70 \pm 0,18)$ до $(8,04 \pm 0,25)$ Ig КУО/г, $P < 0,05$), зменшення популяційного рівня кишкової палички зі слабко вираженою ферментативною активністю від $(7,53 \pm 0,26)$ до $(5,80 \pm 0,32)$ Ig КУО/г, $P < 0,05$ (загальноприйнята терапія – від $(7,54 \pm 0,37)$ до $(6,84 \pm 0,39)$ Ig КУО/г, $P > 0,05$), припинення виділення гемолізуючої кишкової палички (традиційне лікування – незначне зменшення її кількості, $P > 0,05$), зниження вмісту клебсіел від $(5,28 \pm 0,23)$ до $(2,94 \pm 0,58)$ Ig КУО/г, $P < 0,05$ (загальноприйнята терапія – від $(5,20 \pm 0,22)$ до $(4,86 \pm 0,35)$ КУО/г, $P > 0,05$), протеїв – від $(4,58 \pm 0,34)$ до $(2,55 \pm 0,32)$ Ig КУО/г, $P < 0,05$ (традиційна схема – від $(4,50 \pm 0,50)$ до $(4,24 \pm 0,46)$ Ig КУО/г, $P > 0,05$), ентеробактерів – від $(4,99 \pm 0,28)$ до $(2,88 \pm 0,75)$ Ig КУО/г, $P < 0,05$ (традиційне лікування – від $(5,26 \pm 0,34)$ до $(4,71 \pm 0,37)$ КУО/г, $P > 0,05$), цитробактерів – від $(4,70 \pm 0,27)$ до $(3,31 \pm 0,26)$ Ig КУО/г, $P < 0,05$ (загальноприйнята терапія – від $(4,78 \pm 0,27)$

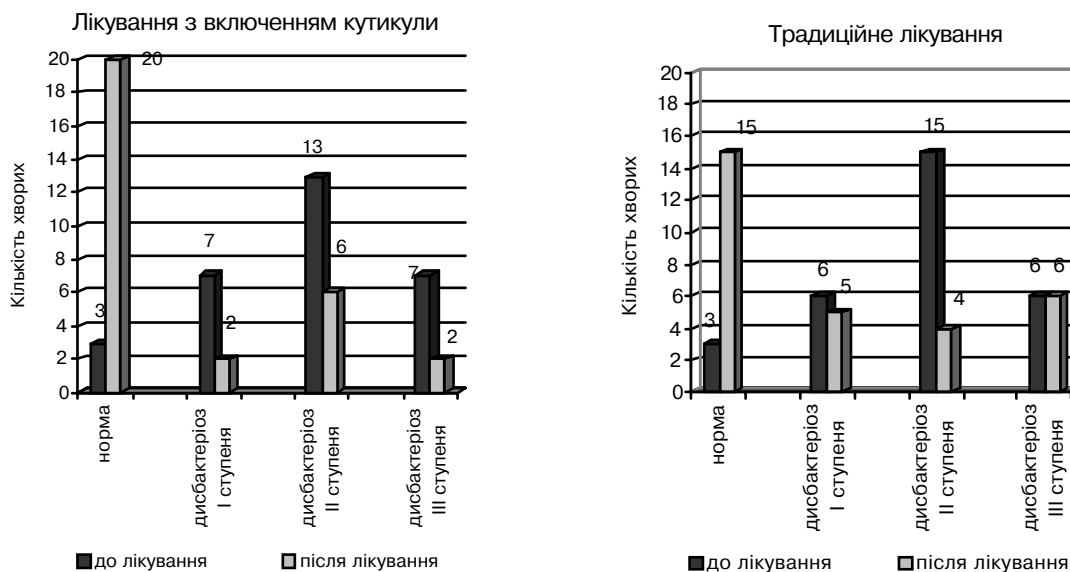
до $(4,33 \pm 0,35)$ КУО/г, $P > 0,05$), зростання біфідобактерій – від $(7,37 \pm 0,16)$ до $(7,90 \pm 0,13)$ Ig КУО/г, $P < 0,05$ (традиційне лікування – від $(7,53 \pm 0,17)$ до $(7,70 \pm 0,20)$ КУО/г, $P > 0,05$), тенденцію до підвищення рівня лактобактерій – від $(7,40 \pm 0,19)$ до $(7,63 \pm 0,16)$ Ig КУО/г, $P > 0,05$ (загальноприйнята терапія – від $(7,43 \pm 0,17)$ до $(7,60 \pm 0,18)$ КУО/г, $P > 0,05$), тенденцію до зниження кількості стафілококів – від $(3,59 \pm 0,15)$ до $(3,18 \pm 0,17)$ Ig КУО/г ($P > 0,05$) і грибів – від $(3,23 \pm 0,19)$ до $(3,06 \pm 0,28)$ Ig КУО/г ($P > 0,05$).

Для детальнішого аналізу впливу застосування схеми з включенням кутикули і традиційної терапії на стан мікрофлори товстої кишки ми порівняли частоту випадків дисбактеріозу до і після лікування. Зокрема, лікування з включенням кутикули не викликало розвиток дисбактеріозу при початковій нормальній мікробній картині, що визначалась у 3 хворих, і сприяло нормалізації у всіх 7 пацієнтів з початковим дисбактеріозом I ступеня. Серед пацієнтів з початковим дисбактеріозом II ступеня у 9 випадках після лікування з включенням кутикули виявили нормальний мікробіоценоз товстої кишки, в 1 – зміни відповідали I ступеню дисбактеріозу, у інших 3 – порушення збереглися. Разом з тим, у 6 із 7 хворих з початковим дисбактеріозом III ступеня після проведення терапії з включенням кутикули визначались порушення нормального стану мікрофлори товстої кишки: у 2 – тяжкість розладів не змінилась, в 3 – знизилась до II ступеня, в 1 – до I ступеня і лише в 1 пацієнта зафіксовано еубіоз (мал. 1). У той же час, загальноприйнята терапія була достатньо ефективною при дисбактеріозі I ступеня – у 5 з 6 хворих вона нормалізувала стан кишкової мікрофлори, тоді як у 5 з 6 пацієнтів з дисбактеріозом III ступеня тяжкість розладів не змінилась і в 1 – реєструвався дисбактеріоз II ступеня. Серед 15 пацієнтів з початковим дисбактеріозом II ступеня у 4 вдалось покращити мікробіоценоз товстої кишки (у них зареєстровано I ступінь дисбактеріозу), а в 7 – його нормалізувати. Разом з тим, у 3 хворих зміни збереглись, а в 1 – поглибилися.

Загалом, застосування схеми з включенням кутикули було ефективним у 81,5 % хворих, у 62,9 % – сприяло нормалізації мікробіоценозу товстої кишки, у 18,5 % – зменшенню тяжкості розладів, що на 18,5 % було вищим порівняно з аналогічним показником у групі традиційної терапії.

Позитивний ефект лікування з включенням кутикули на кількісний і якісний склад мікрофлори товстої кишки можна пояснити впливом на основні патогенетичні ланки патологічного процесу. Очевидно, включення до терапії кутикули, яка покращує

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Вплив лікування на частоту і глибину дисбактеріозу у хворих з дампінг-синдромом.

щує процеси травлення, регулює моторику травного каналу поряд з антимікробними її властивостями щодо протеолітичних ентеробактерій, сприяє відновленню і функціонуванню нормальної кишкової мікрофлори у хворих з дампінг-синдромом.

Висновки

1. Проведені дослідження показали високу частоту розвитку порушень стану мікрофлори товстої кишки при дампінг-синдромі.
2. Комплексне лікування хворих на дампінг-синдром з включенням кутикули часто сприяє нормалізації кількісного і якісного складу кишкової мікрофлори.

Література

1. Hasler W.L. Dumping Syndrome // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2002. – V. 5, N 2. – P. 139-145.
2. Ковальчук Л.Я., Дзюбановський І.Я. – Хірургія демпінг-синдрому. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 167 с.
3. Петухов В.А., Калашов П.Б. Ферментозаместительная терапия в абдоминальной хирургии: да или нет? // Анналы хирургии. – 2000. – № 3. – С. 27-31.
4. Алексеев-Беркман И.А. Клиническая копрология. – Л.: Медгиз, 1954. – 312 с.
5. Швед М.І., Смачило І.В. Вплив кутикули шлуночків курей на моторно-евакуаторні порушення та кислотоутворюючу функцію кукси шлунка у хворих з дампінг-синдромом // Шпитальна хірургія. – 2003. – № 3. – С. 55-58.

6. Швед М.І., Смачило І.В. Ферментативна активність кутикули шлуночків курей залежно від температури, рН, терміну зберігання і стерилізації // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 2. – С. 81-83.

7. Швед М.І., Смачило І.В. Антимікробна дія кутикули шлуночків курей // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 1. – С. 69-70.

8. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения органов пищеварения // Приказ МЗ Российской Федерации № 125 от 17.04.98 г.

9. Пат. 32908 UA, A61K 35/12, 35/20, 35/38. Спосіб отримання препарату для тканинно-ферментної терапії / Л.Я. Ковальчук, В.П. Захаров, І.В. Максимлюк. – № 98073881; Заявл. 17.07.98. Опубл. 15.02.2001, Бюл. № 1.

10. Добавка біологічно активна «Кутикула». – ТУУ 15.8-02010830-001-2003. – Протокол експертизи № 4385/3553. – Затверджено МОЗ України від 28.10.2003 р.

11. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Методические рекомендации / Знаменский В.А., Дегтяр Н.В., Кузьминский С.Н. и др. – Киев, 1986. – 27 с.

12. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А. и др. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // Росс. журн. гастроэнтерол., колопроктол., гепатол. – 1998. – № 1. – С. 66-70.

KYNAMICS OF LARGE INTESTINE MICROBIocenosis STATUS IN PATIENTS WITH KUMPING SYNDROME AT APPLICATION OF CUTICLE OF HEN'S STOMACH

M.I. Shved, I.V. Smachylo, V.I. Maksymliuk

SUMMARY. There have been adduced the results of the study of intestinal microflora composition at

dumping-syndrome and analysed the influence on it the cuticle of hen stomach. It has been shown the frequent development of dysbacteriosis at dumping-syndrome and positive effect of cuticle on available

disturbances of large intestine microbiocenosis. Obtained results allow to recommend the cuticle application for treatment of dumping-syndrome and correction of intestinal microflora disturbances.

© П'ятночка І.Т., Грищук Л.А., Корнага С.І., 2004
УДК 616.24-002.5-036.12-06-005.1

І.Т. П'ятночка, Л.А. Грищук, С.І. Корнага

ЛЕГЕНЕВІ ГЕМОРАГІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ФОРМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Стаття присвячена вивченню частоти і характеру легеневих геморагій у хворих на хронічний туберкульоз легень, основних факторів, які сприяли виникненню цих ускладнень, а також ефективності лікування цієї категорії хворих.

також ефективність лікування. Цифрові дані обробляли статистично з вираховуванням показника достовірності.

Результати досліджень та їх обговорення

Одним з важливих завдань фтизіатрії було і залишається лікування найбільш загрозливої в епідемічному відношенні групи хворих на хронічний деструктивний туберкульоз легень [1-4].

За останні 12 років в обласному протитуберкульозному диспансері лікувались 2 234 (30,5 %) хворих на хронічні форми туберкульозу легень. Вік хворих коливався від 19 до 83 років, чоловіків було 1 785 (79,9 %), жінок – 449 (20,1 %). Жителі сільської місцевості становили 1 477 (66,1 %). Шкідливі звички: курців було 32,5 %, зловживали алкоголем 29,8 % пацієнтів. Мікобактерії туберкульозу виділяли 1 819 (81,4 %), порожнини розпаду констатовані у 1 612 (72,2 %) хворих.

Надто низька ефективність терапії цих хворих зумовлена особливостями незворотних морфологічних змін у легеневій тканині, частою медикаментозною резистентністю і непереносністю антимікобактерійних препаратів, специфічними і неспецифічними ускладненнями та супровідною патологією [5-7]. Серед ускладнень хронічного туберкульозу легень вагоме місце продовжують займати легеневі кровохаркання і кровотечі. Однак ці питання в останні роки недостатньо висвітлювались у літературі. Все це спонукало нас більш детально проаналізувати частоту і характер легеневих геморагій у хворих на хронічний туберкульоз легень в останнє десятиріччя, що і стало метою цієї роботи.

Легеневі геморагії найчастіше розвивались при фіброзно-кавернозній і циротичній формах туберкульозу легень порівняно з іншими клінічними формами ($P < 0,05$) (табл. 1).

Матеріали і методи

Ці форми характеризувалися вираженими бронхолегеневим та інтоксикаційним синдромами, частими ускладненнями, зокрема хронічним легеневим серцем, супутньою патологією гепатобіліарної системи, порушенням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Загалом легеневі геморагії спостерігали у 15,4 % хворих на хронічний туберкульоз легень, у тому числі легеневі кровотечі у 2,4 %.

Проаналізовано 345 історій хворих на хронічний туберкульоз легень, які лікувались в Тернопільському обласному протитуберкульозному диспансері в 1991-2002 рр. При цьому враховували вік, стать, місце проживання, клінічну форму туберкульозу, ускладнення, супровідні захворювання, характер геморагій і їх зв'язок з провокуючими чинниками, а

Протягом останніх 12 років частота легеневих геморагій коливалася від 9,8 до 21,9 % у хворих на хронічні форми туберкульозу легень. Констатовано значнішу частоту легеневих геморагій у хворих на хронічні форми туберкульозу легень порівняно з пацієнтами на вперше діагностований

Клінічні форми туберкульозу і частота легеневих геморагій

Форма туберкульозу	Кількість хворих		У т.ч. з геморагічними ускладненнями	
	абс.	%	абс.	%
Дисемінована	833	37,3	83	10,0
Казеозна пневмонія (вторинна)	95	4,2	7	7,4
Туберкульома	31	1,4	2	6,4
Фіброзно-кавернозна	831	37,2	188	22,6
Циротична	397	17,8	61	15,4
Туберкульозна емпієма	6	0,3	-	-
Силікотуберкульоз	41	1,8	4	9,8
Разом	2234	100,0	345	15,4

туберкульоз і рецидивами туберкульозного процесу (відповідно 5,5, 11,5 %; $P < 0,001$, $P < 0,001$).

При аналізі частоти легеневих геморагій залежно від статі з'ясували, що у жінок ускладнення спостерігали рідше (13,1 %), ніж у чоловіків (16,1 %, $P < 0,05$).

Найчастіше легеневі кровохаркання і кровотечі були у віці понад 40 років, причому кожні наступні десять років їх кількість зростала (до 50 років – у 24,9 %, від 51 до 60 років – у 25,8 % і понад 60 років – у 29,3 %). Все це значною мірою пояснюється вираженими патологічними змінами в легенях, наявністю у більшості хворих легенево-серцевої недостатності, супутньої патології печінки, порушенням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та зниженням компенсаторних властивостей щодо несприятливих погодних факторів.

З 345 хворих на хронічний туберкульоз легень, ускладнений легенежими геморагіями, мікобактерії туберкульозу виявлено у 146 пацієнтів (51,1 %) з кровохарканнями і у 34 (57,6 %) з легенежими кровотечами, порожнини розпаду відповідно – у 216 (75,5 %) хворих з кровохарканнями і у 52 (88,1 %) з легенежими кровотечами.

У пацієнтів, які мешкали в сільській місцевості, туберкульозний процес характеризувався більш давнім, тяжким перебігом і поширеним процесом порівняно з жителями міста. Зокрема, у мешканців села МБТ виявлені у 32,5 %, міста – у 18,8 % ($P < 0,001$), порожнини розпаду – відповідно у 47,8 та 24,6 % ($P < 0,001$).

Серед ускладнень частіше розвивалися: дихальна недостатність – у 134 (38,8 %), хронічне легеневе серце – у 116 (33,6 %) пацієнтів, а із супутньої патології – хронічний алкоголізм – у 84 (24,3 %), захворювання печінки – у 73 (21,2 %) осіб, ХНЗЛ – у 47 (13,6 %). Порушення МЩКТ у вигляді остеопенії та остеопорозу з 12 хворих на

хронічні форми туберкульозу легень із геморагічними ускладненнями виявлені в 11 (91,7 %) осіб.

Легеневі геморагії у хворих на хронічні форми туберкульозу легень в основному рівномірно розподілялись в різні пори року, проте з незначним почастищенням весною та восени ($P > 0,05$). У 73,2 % пацієнтів з хронічними формами туберкульозу легень легеневі геморагії збігалися з магнітними бурями ($P < 0,001$).

Більшість хворих на хронічний туберкульоз легень, ускладнений легенежими геморагіями, проживала в сільській місцевості. Інваліди, пенсіонери та непрацюючі склали разом 59,1 % порівняно з аналогічною категорією хворих, які проживали в місті – 25,8 % ($P < 0,001$). Це пояснюється, певною мірою, недостатністю уваги до цієї категорії хворих з боку місцевих органів влади і практичної охорони здоров'я. Серед жителів села туберкульоз був більш давній, що зумовлено низькою санітарною грамотністю населення, недбалістю ставленням до свого здоров'я, труднощами в отриманні спеціалізованої медичної допомоги, нижчим матеріальним забезпеченням порівняно з населенням міст області.

Лікування хворих на хронічні форми туберкульозу легень, ускладненого легенежими кровохарканнями і кровотечами, проводили суворо індивідуально з урахуванням загального стану, віку, клінічної форми туберкульозу, ускладнень, супровідної патології, чутливості мікобактерій туберкульозу до антимікобактерійних препаратів та їх переносності, характеру геморагій, як це передбачено рекомендаціями ВООЗ щодо лікування хворих на хронічні форми туберкульозу легень (табл. 2).

Ефективність лікування хворих на хронічні форми туберкульозу легень, ускладненого легенежими геморагіями, значно нижча, ніж у хворих

Таблиця 2

Результати лікування хворих на хронічний туберкульоз легень, ускладнений легеневиими геморагіями

Результати лікування	Характер геморагії				Разом (n=345)	
	Кровохаркання (n=292)		Кровотечі (n=53)			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Значне покращання	21	7,2	2	3,8	23	6,7
Покращання	59	20,2	7	13,2	66	19,1
Без перемін	167	57,2	16	30,2	183	53,1
Погіршення	26	8,9	9	17,0	35	10,1
Померли	19	6,5	19	35,8	38	11,0
у т.ч. від легеневої кровотечі			18	34,0	18	5,2

без подібних ускладнень. Значне покращення (абактерійність і загоєння порожнин розпаду) констатоване лише у 6,7 %, а у пацієнтів без легеневиких кровохаркань і кровотеч – у 25,5 % ($P < 0,001$).

Летальність становить 11,0 %, причому безпосередньою причиною смерті у 18 (5,2 %) хворих була легенева кровотеча. Все це свідчить про недостатність комплексного лікування, зокрема серед осіб, які хворіють на хронічні форми туберкульозу легень, переважно мешканців сільської місцевості.

Висновки

1. За останні десять років легеневі геморагії розвивалися у 15,4 % хворих на хронічний туберкульоз легень, зокрема легеневі кровохаркання – у 12,8 %, кровотечі – у 2,6 % хворих.

2. Частота легеневиких геморагій при хронічному туберкульозі легень зростає при несприятливих погодних умовах, у дні магнітних бур.

3. Ефективність лікування хворих з хронічними формами туберкульозу легень, ускладненого легеневиими геморагіями, значно нижча, ніж у хворих без цих ускладнень, до того ж летальність сягає 11 %.

4. З метою покращення ефективності лікування хворих на хронічні форми туберкульозу легень, а також запобігання можливому виникненню у них легеневиких геморагій, необхідно посилити контроль за цією категорією осіб, а при необхідності проводити тривале стаціонарне лікування, підвищувати санітарну культуру і рівень матеріально-побутових умов.

Література

1. Москаленко В.Ф., Феценко Ю.І. Актуальні проблеми туберкульозу в Україні за останні 10 років // Укр. пульмонолог. журн. – 2001. – № 1. – С. 5-8.
2. Феценко Ю.І. Ситуация с туберкулезом в Украине // Doctor. – 2002. – № 4. – С. 11-14.
3. Панасюк В.О. Вплив деяких факторів на результати застосування і переносність флуореніду в комплексному лікуванні дорослих хворих на хронічний деструктивний туберкульоз легень // Укр. пульмонолог. журн. – 1997. – № 3. – С. 44-47.
4. Dwivedi M.K., Pal R.K., Borher P.B. Management of severe hemoptysis due to pulmonary tuberculosis by bronchial artery embolization // Ind. J. Radiol. Imag. – 1999. – V. 9, N 4. – P. 165-168.
5. Lampmann L.E. Control of massive hemoptysis due to pulmonary tuberculosis with bronchial artery embolization // Radiology. – 1997. – V. 204, N 1. – P. 875-876.
6. Levis M.M., Read C.A. Hemoptysis, part I: Identifying the cause // J. Respir. Dis. – 2000. – V. 21, N 5. – P. 335-341.
7. Sanyika C., Corr P., Royston D., Blyth D.F. Pulmonary angiography and embolization for severe hemoptysis due to cavitary pulmonary tuberculosis // Cardiovasc. Intervent Radiol. – 1999. – V. 22, N 6. – P. 457-460.

LUNG HAEMORRHAGE AT CHRONIC LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

I.T. Piatnochka, L.A. Hryshchuk, S.I. Kornaha

SUMMARY. Frequent and character haemorrhage complications in patients with chronic lung tuberculosis was studied. The dependence of the rise of these complications from different factors and carried out analysis of the effectiveness of treatment were demonstrated.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2004
УДК 616.1+616-018.2-053.4- [079.6

**О.П. Волосовець, С.О. Крамарєв, С.П. Кривопустов, А.Я. Кузьменко,
О.Л. Дзюба, Н.Г. Литвиненко, О.Р. Буц, О.Ф. Черній, В.В. Євтушенко,
І.О. Курінька**

ХВОРОБА КАВАСАКІ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Останнім часом у світовій літературі зростає кількість публікацій про хворобу Кавасаки. Проте, незважаючи на високу захворюваність у більшості країн світу, у вітчизняній літературі трапляються лише поодинокі відомості про цю патологію. Це зумовлено, на думку ряду авторів і на наш погляд, не скільки відсутністю цієї патології у нашій країні, скільки недостатньою інформованістю і, відповідно, настороженістю лікарів деяких спеціальностей до цього захворювання [1, 2]. Надто низьке виявлення хвороби пов'язане і з тим, що в гострому періоді вона має подібні симптоми з дитячими або гострими вірусними інфекціями, а пізніше – з іншими системними васкулітами і деякими хворобами серця (інфекційний ендокардит, неревматичний кардит й ін.).

У зв'язку з пізньою діагностикою захворювання відсоток кардіоваскулярних ускладнень досить високий і становить 12,5-50,0 % і більше [1]. Серед ускладнень переважають коронарити (94,2 %), порушення серцевого ритму і провідності (62,5 %) [1]. Коронарний артеріїт як найважливіша клінічна особливість хвороби Кавасаки часто супроводжується аневризмами і тромботичними оклюзіями, які можуть призвести до ішемії серця, інфаркту міокарда [3] або до раптової серцевої смерті (РСС) [4-7]. Раптова серцева смерть може уражати до 16,2 % усіх захворілих і часто відбувається як у гострій і підгострій стадіях, так і у віддалений термін (6 років і більше від початку захворювання) [1].

Вперше захворювання було описане в 1967 р. в Японії доктором Т. Kawasaki. Пізніше з'явилися публікації з цього приводу в Кореї, Великобританії, Канаді, США й інших регіонах світу. Хвороба буває головним чином у ранньому дитячому віці (у більшості випадків – від 2 міс. до 8 років). Пік захворюваності припадає на перші 2 роки життя, проте описані випадки захворювання дорослих людей до 34 років

[8, 9]. Хлопчики хворіють частіше дівчаток (1,4:1). Найпоширеніша хвороба Кавасаки серед представників монголоїдної раси і темношкірого населення, меншою мірою серед європейців. Ендемічна частота хвороби у світі складає 6,5-95,1 на 100 000 дітей віком до 5 років, епідемічна частота – 121 на 100 000 дітей такого ж віку [4]. У Росії (в Іркутській області) орієнтовна ендемічна частота приводиться як 4,4 нового випадку на 100 000 дитячого населення в рік [4]. В Україні хвороба Кавасаки не реєструється [2], що, як відзначалося вище, пов'язано з недостатньою обізнаністю педіатрів.

Хвороба Кавасаки (слизово-шкірно-лімфонодулярний синдром) – первинний системний васкуліт невідомої етіології з переважним ураженням коронарних артерій, починається в ранньому дитячому віці і характеризується такими клінічними проявами, як гарячка, екзантема, червикальна лімфаденопатія, гостре запалення слизових оболонок порожнини рота [1, 10, 11]. До МКХ-10 внесена під шифром M30.3.

З моменту опису першого випадку досі ведеться жвава дискусія стосовно етіології захворювання, проте результати досліджень з цього приводу дуже суперечливі. Наявність епідемічних спалахів, вища частота повторних випадків захворювання в родинах хворих, ніж у загальній популяції, циклічність дозволяють вченим обговорювати інфекційну етіологію, зокрема роль вірусів, бактерій (*Propionibacterium*, *Streptococcus sanguinis*), рикетсій, грибкової флори [10]. Проте специфічний збудник захворювання не знайдено дотепер. Деякі автори на противагу вірусній теорії описують виникнення хвороби Кавасаки як варіант прояву токсичного шоку [8]. У цьому випадку в розвитку захворювання може відігравати велику роль утворення суперантигену під впливом токсину [2, 12]. На підтвердження цієї гіпотези наводиться факт наявності токсин-утворюючих стафілококів і

стрептококів у дітей із хворобою Кавасакі, виявлення позитивних титрів антитіл до герпесів, до капсулярних антигенів вірусу Епштейна-Барр через місяць від початку захворювання [8]. У літературі триває також дискусія на предмет генетичної схильності до хвороби Кавасакі. Так, антиген гістосумісності HLA BW 22 [13] трапляється серед захворілих у 2 рази частіше, ніж у загальній популяції. Проте чіткої залежності при цьому не простежується, тому що жоден HLA-антиген не присутній в усіх без винятку хворих [8].

Для хвороби Кавасакі характерний гострий початок з підвищення температури тіла, при цьому гарячка може бути переміжною. Характерні сонливість, дратливість, колькоподібні болі в животі, через кілька днів з'являється поліморфний плямисто-еритематозний, а іноді й уртикарний висип, частіше в періанальній ділянці. Впродовж наступних днів до висипки приєднуються зміни з боку слизових оболонок у вигляді фарингіту, хейліту, глоситу, білатерального кон'юнктивіту без гнійних виділень. Язик набуває характерного «малинового» вигляду. На першому тижні захворювання відзначається блідість пальців рук і ніг (часткова лейконіхія). Еритема долонь і підшов, а також набряклість їх звичайно виявляються на 3-5-й день хвороби. Набряк частіше твердий, напружений, хоча може бути і незначним. Навколони́ткова, долонна і підшовна десквамація виявляється на 10-20-й день після появи перших симптомів. Іноді поверхневий шар шкіри сходить пластами. Лімфаденопатія ділянки шиї часто буває протягом усього захворювання, тривалість якого складає від 2 до 12 тиж. і більше, з можливими рецидивами [8].

У клінічній картині захворювання виділяються наступні стадії: I – гостра, тривалістю до 9 днів; II – з 10-го по 25-й день; III – з 26-го по 40-й день захворювання; IV-A – 40 днів – 6 міс.; IV-B – 7 міс. – 6 років [4, 14].

Діагноз вважається встановленим тоді [8, 11], коли у випадку гарячки неясної етіології, яка триває протягом 5 днів і більше, мають місце 4 з п'яти нижчезазначених класичних критеріїв Т. Kawasaki (1967):

1. Двобічна ін'єкція кон'юнктив (двобічний катаральний кон'юнктивіт);
2. Зміни на губах, язиці, слизових оболонках порожнини рота (хоча б одна з цих ознак): гіперемія, сухість, тріщини, «малиновий» язик, дифузна еритема);
3. Зміни в периферичних відділах кінцівок (набряк, еритема, десквамація);

4. Поліморфна екзантема в ділянці тулуба;

5. Шийна лімфаденопатія, частіше з одного боку (без ознак нагноєння). Збільшення цервікального лімфовузла повинне бути не менше 1,5 см.

У літературі також описується неповний синдром Кавасакі [8, 11, 15], коли відсутні 2-3 з чотирьох обов'язкових ознак хвороби або відзначається схожий перебіг недуги, який обтяжується утворенням коронарних аневризм. Це так званий атипичний перебіг. У цьому випадку діагноз може бути поставлений на підставі виявлення аневризм коронарних артерій.

При аналізі випадків хвороби Кавасакі була показана частота прояву основних перерахованих вище та додаткових симптомів [4]. Так, захворювання в I стадії діагностувалося в 5 % випадків. В інших – у перші 9-14 днів підозрювалися ГРВІ (40,9 % випадків), грип (9,1 %), краснуха (9,1 %), псевдотуберкульоз (9,1 %), катаральна ангіна (6,8 %), скарлатина (4,5 %), аденовірусна інфекція (4,5 %) та ін. Лихоманка у хворих тривала 5-9 днів у 50 % випадків, 10-14 днів – 30 %, 2-4 тиж. – 15,5 %, 6-8 тиж. – 4,5 % [4]. І чим довше тривала гарячка, тим частіше спостерігалися ускладнення з боку серцево-судинної системи [2].

Зміни з боку слизових оболонок порожнини рота спостерігалися в 95,5 % випадків, поліморфна екзантема відмічалася в 77,3 % пацієнтів. Висип з'явився одночасно з підйомом температури тіла в 15,9 % хворих, на 2-4-й день – у 52,3 %. Екзантема частіше була від дрібноточкової до макуло-папульозної, колір від блідо-рожевого до темно-бордового, без чіткої локалізації. На шкірі сідниць і періанальної ділянки висип спостерігався в 20,5 % випадків. Зміни шкіри відзначалися в 2/3 (70,5 %) пацієнтів, в інших – набряклість долонь і підшов, причому еритема і набряклість спостерігалися в I-II стадіях (до 25-го дня), лущення шкіри, еритема долонь і підшов – у II-III стадіях (12-36-й день хвороби).

Шийний лімфаденіт (частіше цервікальної групи) виявляли в 75,5 % випадків, серед яких у 10 % різке збільшення шийних і підщелепних лімфовузлів випереджало клініко-лабораторну картину.

Серед рідких проявів у клінічній картині були: міалгії (32,0 %), абдомінальний синдром (36,4 %), ураження суглобів (34,1 %), органів сечової системи (уретрити) – 34,1 %, нервової системи (6,8 %) у вигляді асептичного менінгіту, енцефалопатії і полірадикулоневриту, діареї (4,5 %) [4]. Ще рідше знаходили пневмонію, панкреатит [16], тимпаніт, водянку жовчного міхура [17], передній увеїт, ек-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

судативний плеврит, тонзиліт і незвичайні види екзантем та везикул. Реактивний гепатит – у вигляді незначного або помірного збільшення печінки і незначного підвищення рівня білірубину, трансаміназ, лужної фосфатази і лактатдегідрогенази, а ехографічно – у вигляді набрякlostі строми печінки, за даними ряду авторів, буває рідко, проте ураження печінки в 45 % випадків відзначалося Г.Й. Кремером (1998) [18]. Артрит з ураженням гомілковоступневих і/або колінних суглобів перебігав з помірною болючістю, місцевою гіперемією, незначною набрякlostію суглобів. З боку сечовидільної системи спостерігалися ознаки незначного ураження ниркових клубочків на тлі мультисистемного васкуліту: мікрогематурія, стерильна лейкоцитурія, мікропротеїнурія.

Ураження серцево-судинної системи при хворобі Кавасаки є найчастішим і дуже грізним ускладненням і визначає подальший розвиток цього захворювання [19, 20]. Кардіоваскулярні симптоми спостерігалися на 7-15-у добу захворювання в 17-50 % захворілих залежно від вчасно розпочатої терапії [4]. У випадку, коли захворювання розпізнавалося із запізненням, частота кардіоваскулярних ускладнень складала 90,9 % (найчастіше це були коронарити, які клінічно характеризувалися стенокардією або її еквівалентами: раптовим криком, різкою блідістю, абдомінальним синдромом; інтолерантністю до фізичного навантаження, стійкою нечутливістю до проби з обзиданом, змінами на ЕКГ (68,2 %) у вигляді порушення ритму, зниження вольтажу, ST-T-тривалої депресії на добовій електрокардіограмі, подовження інтервалу P-R і/чи інтервалу Q-T, двогорбого P). Ехокардіографічними особливостями коронариту є: ущільнення і потовщення стінок артерій, дрібна гіперехогенна дискретна зернистість артеріальних стінок, нерівномірність внутрішнього контуру, ділянки ектазії (у дітей до 5 років вінцеві судини вважаються розширеними, якщо просвіт судин складає більше 3 мм) і/або звуження, порушення локальної і/або загальної скоротливості міокарда (лівого шлуночка) [4, 21, 22], дилатація, аномальний рух стінки лівого шлуночка [23], дисфункція папілярних м'язів, кардіомегалія і застійна серцева недостатність [8], яка розвивається приблизно в 1/6 хворих. Ураження проксимальних ділянок обох головних коронарних артерій виникало в 1,6 разу частіше за ізолюване [8]. У ранньому періоді захворювання можливий також розвиток міокардиту [2]. Прояви коронариту супроводжували ознаки ендокардиту, міо-

кардіальної дисфункції, порушення серцевого ритму і провідності. Ендокардит при мінімальних клінічних проявах супроводжувався ехокардіографічними ознаками ураження висхідної аорти (81,8 %), вальвулітом, причому аортальний клапан уражався частіше за мітральний у 3 рази. Міокардіальна дисфункція спостерігалася у 7,5 % дітей і супроводжувалася інтолерантністю до фізичного навантаження, різкою слабкістю, задишкою, блідістю і помірним дистальним ціанозом. Порушення ритму (частіше у вигляді тахіаритмії, ритму галопу) і провідності траплялися в 45,2 % захворюєлих і, в основному, переважала дисфункція синусового вузла. Ознаки перикардиту супроводжували коронарити у 18,2 % хворих і проявлялися випітним перикардитом, вираженою гіперехогенною щільністю листків міокарда при ЕХОКГ (частіше до кінця 2-го тижня від початку захворювання). Крім вінцевих судин, уражались підключична, плечова, пахвова, кубова і стегова артерії. Ділянки з комбінованим ураженням, які включали у себе як ектазії, так і аневризми, частіше виникали в проксимальних сегментах судин [8].

Гігантські коронарні аневризми, які розвиваються при хворобі Кавасаки в 5 % випадків і призводять до гострого коронарного тромбозу, інфаркту міокарда, і є найгрізнішим ускладненням захворювання [2, 9]. Частота виникнення аневризм при умові початку лікування з першого тижня захворювання становить 6 %, з 2-го – 16 %, із 3-го і пізніше – 67 % [8]. При порівнянні частоти появи аневризми доведено, що при повному синдромі Кавасаки аневризми відзначаються в 11 %, при неповному – у 25 % випадків [18]. Діти з неповним синдромом Кавасаки були молодші і, головне, через нехарактерний симптомокомплекс їх лікування розпочиналося не відразу [10, 18]. З метою виявлення коронарних аневризм ехокардіографічне обстеження рекомендують проводити приблизно на 5-му тижні захворювання. Предикторами формування аневризми коронарних артерій служать мітральна регургітація і випіт у перикард в гострій фазі захворювання. При наявності токсичної зернистості нейтрофілів, а також підвищення в плазмі крові змісту β -тромбоглобуліну понад 43 нг/мол ризик розвитку коронарних аневризми істотно зростає [8]. Аневризми розміром менше за 8 мм при вчасно розпочатому лікуванні за 1-2 роки, як правило, цілком зникають [18]. Стенози коронарних артерій, які також бувають при хворобі Кавасаки, частіше виявлялися через 2-3 роки після захворювання, проте протягом

цього періоду ознаки коронарної недостатності не спостерігалися [8].

Серед кардіоваскулярних ускладнень одне з провідних місць, як відзначалось раніше, займає раптова серцева смерть, причини якої не перестають обговорюватися в літературі. Це питання розглядається деякими авторами на предмет взаємозв'язку перенесеної хвороби Кавасакі і раптової смерті в дітей раннього віку [2]. Причиною РСС найчастіше є ураження провідної системи серця з розвитком повного передсердно-шлуночкового блоку, а також гостра ішемія міокарда в результаті тромботичної оклюзії коронарної артерії та шлуночкової тахіаритмії [1]. Нерідко РСС настає при видужанні від гострої або підгострої хвороби Кавасакі, серед удаваного клінічного благополуччя, без ангінозного болю. Після гострої стадії хвороба Кавасакі може стати хронічною [22], і РСС можлива, навіть якщо пройшло багато років [24, 25]. Давнина хвороби до епізоду РСС складала від 3-4 тиж. – 4,5 міс. до 6,5-9,5 років і більше [1]. Частіше діти при цьому спостерігалися з приводу аневризми аорти і ниркових артерій або ті, при житті яких не було зареєстровано ніякої кардіальної патології міокарда. РСС можлива і при стертій формі хвороби Кавасакі, оскільки розлади ендотеліальної функції артеріальних судин зберігаються багато років після перенесеного гострого епізоду хвороби Кавасакі. В основному, діагноз після епізоду РСС частіше ставився ретроспективно [1]. Тому і рекомендують проводити ретроспективну діагностику хвороби Кавасакі в усіх випадках РСС молодих дорослих [1].

Як було показано вище, хвороба Кавасакі має велику кількість клінічних проявів. Така клінічна картина демонструє необхідність проведення ретельної диференційної діагностики. Найчастіше вона проводиться в I-II стадіях з інфекційними захворюваннями (ГРВІ, краснухою, аденовірусною інфекцією, скарлатиною, кором, лептоспірозом, токсоплазмозом, рикетсіозами, плямистою гарячкою Скелястих гір). Особливу увагу звертають на те, що в ряді випадків маскою хвороби Кавасакі може бути псевдотуберкульоз (далекосхідна скарлатиноподібна гарячка) [2]. В інтервалі 2 тиж. – 6 міс. хвороба Кавасакі диференціюється з ДЗСТ й іншими системними васкулітами, автоімунними ураженнями сполучної тканини, неревматичним кардитом, інфекційним ендокардитом, синдромом Стівенса-Джонсона. На відміну від інфекційних захворювань для хвороби Кавасакі характерні: тривала гарячка, звичайно резистентна до анти-

мікробних і будь-яких антипіретичних препаратів, крім аспірину; поліморфність і відсутність етапності висипань, швидке і безслідне зникнення висипки, пізніше лущення шкіри кінцівок (на 2-3-му тиж.), зміни лабораторних показників: з 2-3-го тижня відзначається стійка і різко прискорена ШОЕ, помірний лейкоцитоз з нейтрофіліозом, гіпертромбоз, анемія, гіпоальбумінемія, підвищення рівня СРБ, фібриногену, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, трансаміназ, сироваткового комплекменту, імуноглобуліну Е. Можливий плеоцитоз ліквору. Інформативні також так звані асоційовані симптоми хвороби: артрит, реактивний гепатит, стерильна лейкоцитурія, мікропротеїнурія, мікрогематурія (у поєднанні з гіпоізостенурією при нормальних рівнях креатиніну і сечовини крові), рідше ураження нервової системи, абдомінальний синдром, міалгії і діарея без висіву патологічної кишкової флори. Від інфекційного ендокардиту хворобу Кавасакі відрізняє відсутність ефекту від антибіотикотерапії, відсутність вегетацій на клапанах, значно рідше формування клапанних вад. Диференційна діагностика з дифузними автоімунними захворюваннями проводиться на підставі визначення LE-клітин і антинуклеарних антитіл, симптомів люпус-нефриту при СЧВ, полісерозитів, ознак тяжкого суглобного синдрому при ЮРА, резистентності цих захворювань до терапії без імунодепресантів.

Прогноз хвороби Кавасакі описується як сприятливий при вчасно розпочатій терапії. Загальна летальність складає близько 1-2 % [26] і зумовлена ускладненнями з боку серцево-судинної системи, причому близько 50 % летальних випадків відбувається протягом 1 міс., 75 % – 2 міс., 95 % – 6 міс.

У лікуванні хвороби Кавасакі специфічної терапії не існує. Відносно рекомендацій Міжнародного конгресу з питання «хвороба Кавасакі» в 1991 р. розроблена відповідна тактика лікування, де основним препаратом є аспірин [26]. У гостру фазу він показаний у дозі 80-150 мг/кг ваги на добу кожні 6 год. Вважається, що це знижує ризик ураження коронарних артерій до 20 % [11]. Після гострого періоду аспірин з антитромбічною метою показаний у дозі 5-10 мг/кг на добу. Продовження терапії аспірином визначається перебігом захворювання і звичайно триває декілька місяців [4, 5] з обов'язковим ЕКГ-контролем. Деякі автори рекомендують проводити контроль за допомогою двомірної ЕХОКГ і за підозри на аневризму коронарної артерії вирішувати питання про проведення ангіографії. У випадках розвитку ко-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ронарних аневризм антикоагулянтна терапія дигідридом дозволить знизити відсоток розвитку тромбозу коронарних артерій. Дуже ефективним є одночасне введення внутрішньовенних імуноглобулінів у дозі 1-2 г/кг маси на добу [2, 27, 28] разом з аспірином 40 мг/кг маси до стійкого зниження температури тіла, після чого аспірин рекомендують продовжити у дозі 3-5 мг/кг/д не менше 6 тиж.

Останнім часом найчастіше використовують так звану трикомпонентну терапію: аспірин 30-100 мг/кг/д 1,5-2 міс., пентоксифілін 10-15 мг/кг 1,5 міс., імуноглобулін 0,2-0,4 г/кг/д внутрішньовенно (веноглобулін, сандоглобулін) 5 днів [4, 19]. При необхідності проводиться хірургічна корекція змін з боку серцево-судинної системи, які ускладнили перебіг основного захворювання.

Таким чином, безсумнівними факторами ризику щодо розвитку кардіоваскулярних ускладнень є пізня діагностика і, відповідно, відсутність своєчасно розпочатого лікування гострої стадії хвороби Кавасакі, що обумовлює високу актуальність питання, яке піднімається нами, і вимагає подальшого його розгляду. Це важливо ще й тому, що діти з патологією коронарних артерій після хвороби Кавасакі потребують постійного і ретельного спостереження через те, що згодом ураження артерій може прогресувати.

У зв'язку з цим наводимо клінічний випадок хвороби Кавасакі у дитини 8,5 міс.

Владислав С., 8,5 міс., захворів гостро, з підвищення температури тіла до високих цифр, ознак загальної інтоксикації: сонливості, зниження апетиту, одноразового блювання. На 4-й день з'явився висип скарлатиноподібного характеру, помірний набряк ступнів і кистей, гіперемія та набряк слизової оболонки ротоглотки, ясен, дрібноточкова енантема на м'якому піднебінні, двобічний виражений кон'юнктивіт і склерит, збільшення передніх шийних лімфовузлів, «малиновий» язик, ентероколіт. З підозрою на скарлатину був госпіталізований в КМДКІЛ, де діагностований ерсиніоз.

При госпіталізації в загальноклінічному аналізі крові виявлений помірний лейкоцитоз, нейтрофілоз, зсув лейкоцитарної формули вліво. Призначення антимікробної терапії (хлорамфенікол) виявилось неефективним. Утримувалася гарячка переміжного характеру, ознаки ентероколіту, збільшилась у розмірах печінка. З 11-го дня хвороби почала зростати ШОЕ до 72 мм/год, утримувався нейтрофільний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, анемія, приєдналися тром-

боцитоз, гіпоальбумінемія, зріс вміст фібриногену. Посіви крові на стерильність, посіви калу – негативні. З носоглотки виділений гемолітичний стрептокок. Серологічні обстеження на ерсиніоз були негативними.

На 13-й день хвороби на фоні клінічних (зміщення відносних меж серцевої тупості, більше вліво, ослаблення серцевих тонів, систолічний шум над ділянкою серця, тахікардія), рентгенологічних (збільшення тіні серця в поперечнику) та електрокардіографічних (зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу) ознак неревматичного кардиту зареєстровано напад суправентрикулярної пароксизмальної тахікардії.

З 16-го дня хвороби спостерігалось пластинчасте лущення шкіри нігтьових фаланг.

Гарячка утримувалась протягом 3 тиж., була резистентною до загальноприйнятих антипіретиків.

Проводилась активна антибактерійна (цефобід, амікацин, рефагал внутрішньовенно), протигрибкова (дифлюкан внутрішньовенно, нізорал орально), посиндромна терапія.

На 27-й день хвороби за допомогою УЗД серця була виявлена аневризма лівої коронарної артерії. На підставі клініко-лабораторних даних і проведеного ехокардіографічного обстеження було встановлено діагноз: хвороба Кавасакі.

Призначено аспірин у дозі 100 мг/кг/д в 4 прийоми протягом 5 діб. Застосування цього нестероїдного протизапального засобу привело до значного покращення стану дитини з боку клінічних і лабораторних проявів хвороби.

Пацієнт був виписаний на 32-й день захворювання в задовільному стані. Рекомендовано продовжити терапію аспірином у дозі 30 мг/кг/д протягом 2 міс., далі – 5 мг/кг/д під наглядом дитячого кардіоревматолога.

Наведене клінічне спостереження ілюструє складність раннього встановлення діагнозу хвороби Кавасакі, важливість включення ехокардіографії в план обстеження пацієнта та необхідність ознайомлення широкого кола педіатрів з особливостями перебігу цього захворювання у дітей раннього віку.

Висновки

1. Ендемічна частота хвороби Кавасакі у світі складає 6,5-95,1 на 100 000 дітей віком до 5 років, епідемічна частота – 121 на 100 000 дітей такого ж віку. У більшості випадків хвороба пізно діагностується через схожість симптомів з дитячими або гостри-

ми вірусними інфекціями, системними васкулітами, дифузними автоімунними захворюваннями сполучної тканини та деякими хворобами серця (інфекційний ендокардит, неревматичний кардит й ін.).

2. У диференційній діагностиці гострої стадії хвороби Кавасаки потрібно використовувати так звані діагностичні симптоми Кавасаки (гарячка неясної етіології, яка продовжується протягом 5 днів і більше, двобічна ін'єкція кон'юнктив, зміни на губах, язичі, слизових оболонках порожнини рота: гіперемія, сухість, тріщини, «малиновий» язик, дифузна еритема, зміни в периферичних відділах кінцівок (набряк, еритема, десквамація), поліморфна екзантема в ділянці тулуба, шийна лімфаденопатія, частіше з одного боку (без ознак нагноєння).

3. Ураження серцево-судинної системи при хворобі Кавасаки є найчастішим і дуже грізним ускладненням і визначає подальший розвиток захворювання. Серед ускладнень переважають коронарити, аневризми, тромботичні оклюзії та порушення серцевого ритму і провідності. Коронарний артеріт як найважливіша клінічна особливість хвороби Кавасаки часто супроводжується аневризмами і тромботичними оклюзіями, які можуть призвести до ішемії серця, інфаркту міокарда або до раптової серцевої смерті.

4. Ехокардіографічні особливості коронариту: ущільнення та потовщення стінок вінцевих артерій, дрібна гіперехогенна дискретна зернистість їх артеріальних стінок, нерівномірність внутрішнього контуру, ділянки ектазії та/або звуження просвіту судин, порушення локальної і/або загальної контрактильності міокарда лівого шлуночка.

5. Прогноз хвороби Кавасаки, як правило, сприятливий при умові раннього розпізнавання перших симптомів захворювання, додаткового клініко-інструментального виявлення симптомокомплексу коронариту в деяких хворих і, відповідно, вчасно розпочатої патогенетичної терапії згідно з рекомендаціями.

Література

1. Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Дзизинский А.А., Субботин В.М. Внезапная сердечная смерть при болезни Кавасаки // Рос. мед. журн. – 1999. – № 1. – С. 43-45.
2. Костюк О.П., Чернишова Л.І., Волоха А.П. Чи існує синдром Кавасаки в Україні? // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 3. – С. 51-56.
3. Kato H., Ichinose E., Kawasaki T. // J. Pediatr. – 1986. – V. 108, N 6. – P. 923-927.

4. Брегель Л.В., Субботин В.М. Клиника и дифференциальный диагноз болезни Кавасаки у детей. // Рос. педиатр. журн. – 2000. – № 3. – С. 11-14.
5. Bharati J., Engle M.A., Fatika N.S. et al. // Am. Heart J. – 1990. – V. 120, N 2. – P. 359-365.
6. Haney I., Beghetti M., McCrindle B.M., Gow R.M. // Can. J. Cardiol. – 1995. – V. 11, N10. – P. 931-933.
7. Pahl E., Sehgal R., Chrystof D. et al. // Circulation. – 1995. – V. 91, N 1. – P. 122-128.
8. Бокерия Л.А., Алекаян Б.Г., Закарян Н.В. Болезнь Кавасаки // Анналы хирургии. – 1999. – № 3. – С. 5-9.
9. Glanzer S.M., Galbraith W.B., Jacobs J.P. // JAMA. – 1980. – V. 244, N 14. – P. 1604-1606.
10. Витковская М.Я., Сорока Н.В. и др. Поражение коронарных артерий у больного, перенесшего болезнь Кавасаки в раннем детском возрасте // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 1. – С. 93-96.
11. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease // Am. J. Dis. Child. – 1990. – V. 144, N 11. – P. 1218.
12. Bell D.M. // JAMA. – 1985. – V. 254, N 6. – P. 801-802.
13. Bell D.M., Morens D.M., Holman R.C. et al. // Am. J. Dis. Child. – 1983. – V. 137, N 3. – P. 211-214.
14. Ohsho G., Furukawa F., Fujiwara H., Hamashima Y. // Pediatr. Pathol. – 1985. – V. 4, N 3-4. – P. 257-264.
15. Rowley A.H., Gonzalez-Crussi F. et al. // J. Pediatr. – 1987. – V. 110, N 3. – P. 409-413.
16. Stoler J., Biller J.A., Grand R.J. // Am. Dis. J. Child. – 1987. – V. 141, N 3. – P. 306-308.
17. Haden M.A., Alford B.A., Young L.W. // Ibid. – 1984. – V. 138, N 10. – P. 985-986.
18. Кремер Г.Й. Синдром Кавасаки // Рос. педиатр. журн. – 1998. – № 1. – С. 27-29.
19. Hirashi S., Yashiro K., Oguchi K. et al. // Am. J. Cardiol. – 1981. – V. 47, N 2. – P. 323-330.
20. Koren G., Lavi S., Rose V. // J. Pediatr. – 1986. – V. 108, N 3. – P. 388-392.
21. Aprill M.M., Burns J.C., Newburger J.W. et al. // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1989. – V. 115, N 4. – P. 512-514.
22. Kato H., Ichinose E., Kawasaki T. // Lancet. – 1992. – V. 340, N 8828. – P. 1127-1129.
23. Sheps D.S., Heiss G. // Am. Heart J. – 1989. – V. 117, N 1. – P. 1547-1549.
24. Landing B.H., Larson E.S. // Am. J. Cardiovasc. Pathol. – 1987. – V. 64, N 4. – P. 218-229.
25. Nappo A., Rossi L., Matturi L. // Minerva Cardioangiol. – 1996. – V. 44, N 3. – P. 127-132.
26. Koren G., Rose V., Lavi S., Rome R. // JAMA. – 1985. – V. 254, N 6. – P. 767-769.
27. Engle M.A., Fatika N.S., Bussell J.B. et al. // Am. J. Dis. Child. – 1989. – V. 143, N 11. – P. 1300-1304.
28. Nagashima M., Matsushima M., Matsuoka H. et al. // J. Pediatr. – 1987. – V. 110, N 5. – P. 710-712.

В.П. Борак, І.С. Іщук, З.П. Мороз

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ПРИОНОВИХ ХВОРОБ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

1972 р. помер один з хворих від маловідомої на той час хвороби Кройтцфельдта-Якоба. Виявивши в головному мозку померлого губчастий спонгіоз, Прюзінер зацікавився причиною його виникнення. На той час, можливо, він навіть уявити не міг, що цей випадок дасть йому змогу відкрити кардинально новий тип збудника, за що у 1982 р. він отримає Нобелівську премію і світове визнання. Його відкриття здійснило революцію в догмах біохімії, молекулярної біології і медицини взагалі.

Пріон – патогенний білок тваринного організму, що виникає шляхом конформації апатогенної целюлярної форми білка в патогенну і проявляє цитопатичну дію в нейроцитах і міоцитах, порушуючи їх функцію.

Виділяють такі дві основні форми білків: PrPc (целюлярний) і PrPsc (скрепі-асоційований). Крім того існують проміжні форми: PrPsen (чутливий до протеаз) та PrPres (не чутливий до протеаз). Обидва білки кодуються геном PRNP, картованим на короткому плечі 20-ї хромосоми [1, 2]. Протеїн-пріон (PrPc) складається з 254 амінокислот, включаючи 22-членні N-термінальні повтори. Молекулярна маса становить 30-35 кДа [2]. Білки PrPc і PrPsc відрізняються своєю III і IV структурами, кількістю β -шарів і α -спіралей. У білку PrPsc суттєво більше β -шарів – 43 % (в PrPc – 3 %) і дещо менша кількість (34-43 %) α -спіралей. Штамоспецифічні властивості пріонів заковані в третинній структурі PrPsc [3].

Незважаючи на короткий життєвий період, патогенний пріон (PrPsc) зберігає свої властивості протягом тривалого часу. Він стійкий до протеолітичних ферментів, фізичної і фізико-хімічної дії. Інакше кажучи, з усього живого пріон гине останнім [4]. Однак було доведено, що при тривалому контакті з протеазами патогенні пріони руйнуються.

Через консервативність будови білків пріонів різних тварин, міжвидового бар'єру фактично не існує. Перешкоджаючими факторами в міжвидовій передачі є: концентрація дози білка, кількість пасажів, вид «донора» і «реципієнта», шляхи передачі, спадкова схильність [4, 5].

Однак, яким би не був шлях передачі пріонів, спершу вони з'являються в клітинах лімфоретикулярної системи мигдаликів, тимусу, лімфовузлів, селезінки і зосереджені в В-клітинних зонах лімфоїдної тканини. Тут можлива їх часткова реплікація. Нейроінвазія відбувається за участю диференційованих В-лімфоцитів, однак належного молекулярного обґрунтування їх ролі в патогенезі пріонових хвороб немає [6].

При інфікуванні нейронів, пріони зв'язуються з рецепторами мембран і активується ендцитоз, що сприяє переносу пріонів у клітину [7]. Отже, з органів імуногенезу пріони по нервах (антероградним і ретроградним транспортом) доходять до найближчих аксонів. Тут число пріонів збільшується до деякого критичного рівня, після чого вони починають пересуватися в напрямку до спинного, а далі – до головного мозку. Репродукція проходить не лише в нейронах, але й в гангліальних елементах. На думку деяких спеціалістів, ключову роль у патогенезі PrPsc відіграють астроцити та інші клітини глії, про що свідчить підвищений рівень цитокінів на пізніх стадіях захворювання. PrPsc знаходять у зовнішній поверхні мембрани, тоді як PrPsc – в середині клітини. Видалення PrPc з поверхні інфікованих пріонами клітин блокує PrPsc внутрішньоклітинно. Тобто, на клітинній мембрані є необхідний попередник PrPsc, і це означає, що конверсія клітинної ізоформи в скрепі-ізоформу проходить або на мембрані клітини, або через клітинний ендцитоз PrPc.

Власне синтез пріонів до кінця не з'ясовано, тому створено такі три моделі цього процесу:

1. *Модель гетеродимеризації* – ґрунтується на зміні конформації целюлярного білка на матриці мономера патогенного.

2. *Модель полімеризації* – ґрунтується на переході целюлярного білка в патогенний при конгломерації його з агрегованими патогенними білками.

3. *Модель конформаційної конверсії* – засновано на теорії існування розчинної (S) і нерозчинної (A) форм. При взаємодії S і A форм відбувається перехід целюлярного білка в скрепі-асо-

ційований з подальшою трансформацією S в A форму. Після цього можливе або утворення нових агрегатів, або приєднання до матричного.

Крім того, відомо ще одну теорію формування пріонів, розроблену при дослідженні нових ліків проти раку, принципом дії яких є пригнічення протеаз [8]. В нормі, під час синтезу пріонів, у PrP^{Sc} відбуваються «технічні» збої і синтезуються «поламані» білки (PrP^x), які зразу ж усуваються протеазами. При виключенні протеаз «поламані білки» накопичуються і перетворюються в PrP^{Sc}.

Як вважають, білок PrP^{Sc} необхідний для нормальної синаптичної функції. Припускають, що він бере участь у міжклітинному впізнанні і клітинній активації. Целюлярний пріон виходить через мембрану і з'єднується з гуанозинфосфадитилінозитом (ГФІ) на її поверхні для виконання своєї функції.

Білок PrP^{Sc} зумовлює вакуолізацію і набряк нейронів, гіперхромію клітин Пуркінє, демієлінізацію волокон, тигроліз, каріоліз, проліферацію астроцитів і глії. Молекула патогенного білка містить приблизно на 10 % менше зігнутих ділянок, ніж молекула білка нормального. Фактично, патогенний пріон «невинний» у трагічних наслідках – зміна третинної і четвертинної структури білка призводить до зміни акцептора, який вже не розрізняється рецепторами мембрани, тому пріон не може вийти за межі клітини і накопичується у вторинних лізосомах.

Як говорить проф. А. Тараховський, «...клітина сприймає цей білок як чужорідний і намагається знищити його, перетворивши в щось, що не може бути використаним клітиною; ...з точки зору клітини, вона виконала свою функцію, інактивувавши білок неправильної конформації. Але для клітини ця інактивація має трагічні наслідки, тому що нефункціональні білки накопичуються в клітині і практично знищують її...» [9].

Шляхи інфікування пріонами відіграють важливу роль у розвитку захворювання. Їх можна визначити в такій послідовності, за швидкістю розвитку симптоматики: інтрацеребральний, інтравенозний, інтраперитонеальний, підшкірний, оральний. Наприклад, доза, необхідна для зараження пріонами мишей при оральному шляхові, повинна бути в 200 000 разів вищою, ніж при інтрацеребральному шляху [4].

Хвороби, що викликаються пріонами, поділяються на дві групи: 1) спонгіоформні енцефалопатії, або губчасті енцефалопатії (ГЕП); 2) спонгіоформний міозит з пріон-асоційованими включеннями. До першої групи належать такі найбільш

вивчені пріонові захворювання: синдром Герстмана–Штрауслера–Шейнкера (СГШШ), фатальна сімейна інсомнія (ФСІ), хвороба куру, хвороба Альперса (хронічна прогресуюча енцефалопатія дитячого віку), хвороба Кройтцфельдта-Якоба (ХКЯ), аміотрофічний лейкоспонгіоз (хвороба Міотча). Клінічна симптоматика цих захворювань залежить від локалізації патологічного процесу, ступеня ураження, виду захворювання. Незважаючи на розмитість клініки, можна виділити спільні розлади в таких сферах: розлад чутливої сфери (втрата і порушення чутливості), порушення рухової сфери (атаксія, параліч, атрофія м'язів), порушення психіки (апраксія, амнезія різного ступеня, депресія, сонливість, агресивність, зниження інтелекту) [4].

Результати патоморфологічних досліджень мозку хворих, що загинули від пріонових хвороб, показали риси подібності і відмінності. Макроскопічно визначається атрофія головного мозку, особливо значна при ХКЯ, ступінь якої впливає на тривалість виживання. Гістологічно виявляється спонгіоформна дегенерація, атрофія і втрата нервових клітин, астроцитарний гліоз, амілоїдні бляшки, що містять пріоновий білок, а також відсутність запальних реакцій.

Хвороба Кройтцфельдта-Якоба (ХКЯ). Третьину усіх пріонових захворювань займає ХКЯ, спостерігається з частотою 1 на 1 млн, переважно в людей старших 40 років і є підгострою енцефалопатією, в основі якої лежить повільне відмирання нейронів. Пріони проникають в організм людини різними шляхами: при хірургічних втручаннях, введенні гормонів росту, екстрагованих з гіпофізу людини, трансплантаціях (рогівки, твердої мозкової оболонки), при вживанні в їжу м'яса, мозку тварин, хворих на коров'ячий сказ, скрепі; зараз ведуться пошуки передачі пріонів через молоко і молокопродукти, косметику. Морфологічно виявляють дифузну атрофію кори ГМ, спонгіоформні зміни, дистрофію нейронів, амілоїдоз мозку, випадання нейронів, реактивну проліферацію астроцитів. У клініці виділяють тетраду симптомів: підгостра прогресуюча *деменція*, *міоклонії*, типові періодичні *комплекси на ЕЕГ* і при *нормальному лікворі*. Поряд з цим, спостерігаються мозочкові симптоми, розлади зорового сприйняття, надядерні окорухові порушення, передньорогові симптоми. Середній час життя хворих після виникнення перших симптомів не перевищує одного року, рідко коли хворі живуть довше.

Хвороба Кройтцфельдта-Якоба представлена трьома класичними формами: ятрогенною, сімейною і спорадичною. Зараз виділено нову форму –

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

атипову (або британський варіант [10]), перші відомості про це з'явилися 6 квітня 1996 р. в журналі «The Lancet» [4], ця форма виникає переважно в молодому віці внаслідок вживання в їжу м'яса корів, хворих на ГЕК (губчасту енцефалопатію корів, або коров'ячий сказ). Клінічні симптоми близькі до хвороби куру і ятрогенної форми ХКЯ. У таких випадках спостерігається переважання атаксії над деменцією, в біоптатах мозку виявляють амілоїдні бляшки з PrPsc. Летальність становить 100 %.

За характером перебігу виділяють три форми хвороби:

- 1) з повільним прогресуванням на початкових етапах і швидким в кінці;
- 2) з персистуючим перебігом;
- 3) з швидким початком і повільним завершенням.

Залежно від переважаючої анатомічної локалізації спонгіоформних вогнищ виділяють 5 підгруп ХКЯ:

- 1) тип Якоба, або кортико-стріато-спінальна форма;
- 2) тип Хонденхайна, з переважанням в потиличній корі;
- 3) дифузний тип (Штерна і Гарсена) з вогнищами, сконцентрованими в базальних гангліях, таламусі;
- 4) атаксичний тип (Броунела-Оппсенгайнера), при якому значною мірою уражається мозочок;
- 5) паненцефалічний тип, при якому ступінь ураження білої речовини не пропорційний дегенерації сірої речовини.

Неврологічна клініка характеризуватиметься сукупністю симптомів і синдромів відповідно до ділянки ураження сірої чи білої речовини мозку.

Продромальні симптоми ХКЯ не специфічні, включають астенію, порушення сну і апетиту, зниження маси тіла, втрату лібідо, порушення уваги, пам'яті і мислення, зміна поведінки. Першою ознакою хвороби часто є зорові порушення, біль голови, запаморочення, парестезії. 100 % прижиттєва діагностика відсутня. За уніфікованою клінічною класифікацією, виділяють достовірну, імовірну і можливу ХКЯ.

Достовірний діагноз хвороби встановлюється за допомогою стандартних і морфологічних тестів і/або виявлення скрепі-асоційованих фібрил. **Імовірний** діагноз ХКЯ може мати місце у випадку прогресуючої деменції і типових змін на ЕЕГ, а також при наявності двох з клінічних симптомів: міоклонуса, зорових чи мозочкових порушень (атаксії), пірамідних чи екстрапірамідних порушень, акінетичного мутизму. При **можливому** діаг-

нозі ХКЯ порушення ті ж, що й при ймовірному, але без комплексних змін на ЕЕГ, і хвороба триває менше 2 років. Набута ХКЯ реєструється у випадку прогресуючого мозочкового синдрому у хворих, що отримували гормони гіпофізу, а також при наявності в анамнезі факторів ризику (трансплантація органів). Сімейна ХКЯ реєструється у випадку достовірного чи можливого діагнозу ХКЯ у близьких родичів, а також при наявності нейропсихічних порушень, пов'язаних зі змінами в гені PRNP. При сімейній ХКЯ привертають увагу клінічні та патоморфологічні особливості, пов'язані з характером мутацій в гені.

Синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера (СГШШ). Передається за аутосомно-домінантним типом. Трапляється в 10 разів рідше ХКЯ, частіше в осіб старших 40 років. Інкубаційний період триває понад 4 роки. СГШШ характеризується атаксією, дисфагією, розладами фонації, наростаючим недоумством. Перебіг захворювання триває близько 5 років, після чого настає смерть. Морфологічні та клінічні зміни залежать від мутацій в кодонах PRNP гена (102, 105, 117, 198, 217). Виділяють сімейну і спорадичну форми. СГШШ має два види: «Атактичний синдром ГШШ» з переважаючою атаксією, дементний синдром ГШШ. У деяких сім'ях з атактичним синдромом ГШШ виділяють такі симптоми, як аміотрофії, судоми, міоклонії, симптоми ураження стовбура мозку. При іншій формі хвороби, яка отримала назву дементного синдрому ГШШ, провідною в клініці є деменція з екстрапірамідними і пірамідними симптомами. Описані сім'ї з атиповою формою, що включає атаксію, деменцію, паркінсонізм. Морфопатологічні зміни в мозку схожі з іншими пріоновими захворюваннями. Характерною особливістю є відкладення амілоїдних бляшок в корі мозочка та мозку, атрофія білої речовини, кортикоспінальних шляхів та ін. Особливо виражена дегенерація зубчатого ядра. У більшості спостережень в корі головного мозку розвивається губкоподібний стан (*status lacunaris*), який при електронній мікроскопії характеризується наявністю численних вакуолей. Гайдушек у 1985 р. висловив припущення, що при вживанні контамінованого м'яса в людей може розвиватися СГШШ спорадичного типу, а при вертикальній передачі – переходить у сімейну форму СГШШ. На основі великої кількості робіт Гайдушек і його школа в США з 1976 р. встановили офіційну заборону на вживання в їжу м'яса хворих корів.

Куру – смерть від сміху. Назва походить від назви культу племені в Папуа (Нова Гвінея), де

панував ритуал канібалізму, в якому передбачалося вживання сирого мозку померлого найближчими родичами чоловічої статі. Зв'язок хвороби куру з вживанням сирого мозку було встановлено в 1957 р. американським вірусологом Гайдушеком і виявлено зміни, типові для губчастої енцефалопатії тварин, а внаслідок ураження ядер лицевого нерва і виникала «усміхнена маска» на обличчі померлого. Хвороба куру — найтипівіший приклад трансмісивних пріонових захворювань людини. Для куру характерні атаксія, тремор і деменція. Смерть настає приблизно через 12 міс. На сьогодні ця хвороба практично не реєструється.

Фатальна сімейна інсомнія (ФСІ) — рідкісне генетичне захворювання з автосомно-домінантним типом успадкування, часто дебютує в молодих людей, супроводжується порушенням синтезу окремих гормонів, циркадних ритмів [4], вегето-судинними проявами, порушенням сну, що веде до швидкої втомлюваності, зниження уваги, інтелекту, появи фобій, галюцинацій. Виявляється переважно при лікуванні безсоння, коли жодні снодійні препарати хворому не допомагають, і детальному зборі генетичного анамнезу. В основі лежать дистрофічні зміни таламусу. У клінічній картині захворювання розрізняють 4 стадії [4]. Перша стадія — прогресивне безсоння — основний прояв ФСІ, триває близько 4 міс. На другій стадії, що триває біля 5 міс., з'являються галюцинації, тривожне порушення і пітливість. Третя стадія (3 міс.) характеризується повним безсонням. У четвертій стадії (6 міс.) приєднується деменція. Ця стадія є термінальною. При гістологічному дослідженні таламусу виявляють нейроцитоліз, астрогліоз, амілоїдоз.

Хвороба Альперса, або хронічна прогресуюча енцефалопатія дитячого віку, буває переважно в дитячому і юнацькому віці, триває до 1 року і часто поєднується з ураженням печінки. Має автосомно-рецесивний тип успадкування. Хворі помирають внаслідок печінкової недостатності. Клінічно проявляється болями голови, порушенням зору, епілептиформними нападами, гіпотонією, ураженням печінки (хронічний гепатит). Гістологічно схожа з хворобою Кройтцфельдта-Якоба.

е) Аміотрофічний лейкоспонгіоз (хвороба Міотча) вперше описано у 1956 р. в Білорусії. Інкубаційний період більше 3 років. Клінічно проявляється парезом кінцівок, паралічем грудних і черевних м'язів. Патоморфологічно виявляють спонгіоз білої речовини головного і спинного мозку [11], що є відмінним від інших пріонових хвороб.

Диференційний діагноз пріонових захворювань проводиться з окремими психіатричними і неврологічними патологіями, наприклад: оливопонто-церебральною атаксією, спиноцеребральною дегенерацією, гепатоцеребральною дегенерацією, розсіяним склерозом, сімейною формою хвороби Альцгеймера, метакроматичною лейкодеструкцією, хворобою Рефсума та ін.

Спонгіформний міозит з пріон-асоційованими включеннями. Ця нозологія частіше виявляється в осіб старших 50 років. Проявляється повільним наростанням симптомів, м'ялгії, слабкості, при яких відсутній ефект від лікування. При гістологічному дослідженні виявляють некротичну міопатію з наявністю вакуолей. Ці вакуолі в заморожених зрізах містять спіралеподібні конгофільні нитки [4].

З метою прижиттєвої діагностики використовують біопсію глоткових мигдаликів, окремих ділянок головного мозку для виявлення амілоїдних бляшок, скупчень вакуоль, зморщування і випадання нейроцитів, в Росії використовують переплетені клітини мозку (кошикоподібні). Застосовують ЕЕГ для виявлення комплексів змішаної структури [12]. Певне діагностичне значення має визначення в лікворі хворих на ХКЯ патологічних білків 26-29 кДа і нейрональної специфічної енолази, особливо білка 14-3-3, який вважається маркером пріонових хвороб [13].

У Женеві дослідники фармацевтичної компанії *Serano* розробили методику прискореного розвитку пріонів. Метод з назвою РМСА нагадує полімеразну ланцюгову реакцію. Найпоширенішою методикою виявлення пріонів у мозку тварин є тест фірми *Prionics* (Швейцарія) — *Prionics-Ches Western*. Даний тест отримав схвалення від Європейського Союзу (DG XXIV, 1999) і Швейцарських ветеринарних служб (1999).

Лікування до кінця не розроблено. За лімітованими даними, амфотерин, НРА-23 (інгібітор синтезу вірусного глікопротеїду) і кортикостероїди збільшують інкубаційний період при експериментальному скрепі, а деякі антибіотики трохи подовжують час життя хворих тварин. Брефелдин А, руйнуючи апарат Гольджі, перешкоджає синтезу пріонів в інфікованій культурі клітин. Блокатори кальцієвих каналів, зокрема NMDA-рецепторів, сприяють тривалішому виживанню інфікованих нейрональних культур. Є роботи, в яких висвітлюється позитивний ефект від лікування протималарійними препаратами (хінакрин, акрихін) [14]. Нещодавно стало відомо, що продукти вільнора-

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

дикального окислення здатні руйнувати пріони в ділянці повторюваних октапептидних амінокислот за наявності міді і лужного рН середовища.

На превеликий жаль, ця стаття створена на основі праць зарубіжних колег. Адже вітчизняних практичних досліджень, крім теоретичних, майже немає. Чи потрібно нам це? Так. Використання продуктів тваринного походження в харчовій, фармацевтичній, косметичній промисловостях – прямий шлях до контакту з патогенними пріонами, а ми від цього не захищені. Вивчення пріонів допоможе відповісти на нові запитання, спонукає переглянути старі аксіоми, відкрити нові горизонти розвитку вітчизняної науки, дасть нам можливість довести свій неабиякий науковий потенціал, заставить прислухатися до нашої думки інших держав-гігантів. Зараз лише створюються лабораторії для вивчення пріонів. Але чи будуть вони функціонувати? Наприклад, у Німеччині, для фінансування таких досліджень, щорічно витрачаються кошти, які в декілька разів перевищують бюджет України. Зрозуміло одне – нація, яка є здоровою і впевненою у своїй безпеці, зокрема з медичної точки зору, – це запорука успішного розвитку і становлення нашої держави на найвищому рівні. Наше майбутнє – у наших руках.

Література

1. Завалишин І.А. Прионовые заболевания человека: Обзор // Журн. неврологии и психиатрии. – 1998. – Т. 98, № 1. – С. 61-66.

2. Borchelt D.R., Scott M., Taraboulos A. et al. Scrapie and cellular prion proteins differ in their kinetics of synthesis and topology in cultured cell // J. Cell. Biol. – 1990. – V. 10, N 3. – P. 743-752.

3. Prusiner S.B. Prions // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1998. – V. 95, N 23. – P. 13363-13383.

4. Шлопов В.Г. Прионовые заболевания – медико-биологическая проблема XXI века. – Донецк: Лебідь, 1998. – 120 с.

5. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионовые болезни человека и животных: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1999. – 196 с.

6. Prusiner S.B. The prion diseases // Sci. Am. – 1995. – V. 272. – P. 48-57.

7. Giese A., Kretzschmar H.A. Curr Top. Microbiol. Immunol. – 2001. – V. 253. – P. 203-217.

8. http://www.rusbiotech.ru/investor/razrabotki/23_10_2002.php

9. Наука і техніка 11.12.00. http://dwelle.de/russian/archiv_2/w111200.html.

10. Сажок Р.А., Кролевецкая Н.М. Губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота, ее связь с заболеваниями людей // Мед. вести. – 1997. – № 3. – С. 4-5.

11. Амнотрофический лейкоспонгиоз / В.И. Вотяков, И.И. Протас, М.К. Недзведь, Н.Д. Коломиец. – Минск: Беларусь, 1990. – 127 с.

12. Завалишин И.А., Гулевская Т.С., Пирадов М.А. Патология головного мозга при болезни Крейтцфельда Якоба // Журн. неврологии и психиатрии. – 2000. – № 8. – С. 42-44.

13. Hsich G., Kenney K., Gibbs C.J. et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies // Engl. Med. – 1996. – V. 335. – P. 924-930.

14. Wright O. Nobel pioneer gave CJD new lease of life // Times newspaper Ltd – 14 August 2001.

© Ребенок Ж.О., 2004
УДК 616.981.232-001.36-08-035

Ж.О. Ребенок

МЕНІНГОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ ІНФЕКЦІЙНО-ТОКСИЧНИМ ШОКОМ: ПЕНІЦИЛІН ЧИ ЛЕВОМІЦЕТИН?

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

Хоча менінгококова інфекція (МІ) повинна бути віднесена до керованих інфекцій, за рівнем захворюваності вона зберігає досить високу актуальність як через антигенну недостатність вакцин (тільки проти серогруп А – Росія, В – Куба, А і С – Франція, А, С, V, W135N – США, тоді як серогруп

Neisseria meningitidis не менше 12 (А, В, С, Х, Y, Z, 29E, 135W, Н, І, К, L), не рахуючи поліаглютинабельних і неаглютинабельних сероварів), так і недоліки в організації вакцинації (рівня щепленості). Генералізовані й летальні форми МІ, особливо у дітей перших 3 років життя, здатні викликати не

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

тільки «епідемічні», але й «спорадичні» серовари менінгокока, тобто ті, проти яких вакцини не виробляються, отже, навіть при суворій календарній вакцинації невідкладна етіотропна терапія МІ актуальності не втрачає. Але саме в питанні вживання антибіотиків при найбільш небезпечній формі МІ – менінгококцемії з інфекційно-токсичним шоком (МІ-ІТШ) – найгострішому менінгококовому сепсисі [1] – досі немає повної ясності.

Найпоширенішою є відмова від пеніциліну при МІ-шоці на користь левоміцетину. Вказана думка потрапила в методичні рекомендації і керівництва й стала традиційною: «Вживання пеніциліну, особливо в масивних дозах – 32-40 млн ОД на добу, призводить до різкого погіршення стану хворих за рахунок поглиблення шоку і є тактично помилковим» [2]; «Найбільший ефект має пеніцилін з чіткою бактерицидною дією на менінгокок. Лікування пеніциліном може поглибити явища шоку. Не рекомендується призначати й інші бактерицидні препарати через можливість посилення ендотоксичних реакцій. Значно слабшу бактерицидну дію на менінгокок має левоміцетин у разі застосування звичайних терапевтичних доз. Тому йому віддають перевагу» [3].

Проте традиційні уявлення, якщо вони не ґрунтуються на доказових фактах, як відомо, не обов'язково істинні.

Загальновідомо, що на фоні пеніцилінотерапії МІ-ІТШ можуть спостерігатися посилення найнебезпечніших проявів хвороби з можливим летальним вислідом. Для пояснення вказаного явища використовується посилення на реакцію Яриша-Гексгеймера, яка проявляється у частини хворих на сифіліс і Лайм-бореліоз (при останньому у 5-25 %) появою гарячки, ознобу, болю голови, міалгій, еритематозного висипу в межах 24 год після призначення пеніцилінотерапії [4]. Оскільки іншого пояснення реакції Яриша-Гексгеймера, крім ймовірного спірохетолізу під впливом пеніциліну з посиленням вивільненням ліпополісахариду бактерійної стінки (ендотоксинів) не було, саме це пояснення стало загальноприйнятим. Хоча реакція Яриша-Гексгеймера надалі стала називатися ендотоксичним кризом, прямих доказів її розвитку під впливом індукованої пеніциліном ендотоксинемії представлено не було.

Методом аналогії вказана реакція, спостережувана при спірохетозах, стала використовуватися для пояснення явищ загострення МІ-ІТШ при пеніцилінотерапії, тобто розвитку ендотоксичного кризу під впливом пеніциліну. Оскільки МІ-ІТШ

залишати без антибіотикотерапії не можна, бактерицидний пеніцилін здавалося б логічним замінити бактериостатичним левоміцетином, щоб таким шляхом зменшити бактеріоліз менінгокока й уникнути ендотоксичного кризу (хоча саме бактеріоліз, тобто загибель менінгокока – неодмінна умова одужання від МІ).

Особлива складність ситуації полягає в тому, що: а) потенційна здатність антибіотиків посилювати виділення ендотоксину грам-негативними бактеріями сумнівів не викликає; б) при пеніцилінотерапії загострення явищ МІ-ІТШ спостерігаються достовірно.

Звідси «робилося припущення, що антибіотикотерапія може загострювати симптоми мікробного сепсису». Але останні вичерпні огляди не знаходять доказу того, чи відіграють індуковані антибіотиками ендотоксини важливу роль у патогенезі цього клінічного синдрому» [5].

Логіка, як відомо, не достатньо надійний інструмент, оскільки цілком залежить від початкової точки зору, яка може змінюватися.

Насправді ж:

1. Левоміцетин – бактериостатичний антибіотик за визначенням – на менінгокок, пневмокок і гемофільну паличку діє бактерицидно! [2].

2. Пеніцилінотерапія МІ-ІТШ супроводжується не тільки погіршенням, але й поліпшенням з одужанням навіть при ІІІ стадії шоку. Такі ж результати, тобто поліпшення або погіршення з летальним вислідом, простежуються і при левоміцетинотерапії МІ-ІТШ.

Наводимо наші спостереження.

1. Хвора М., 27 років (медична карта стаціонарного хворого № 1337, інфекційна лікарня, м. Мінськ). Госпіталізована 8.04.99 р. з діагнозом «Менінгококова інфекція, менінгококцемія». Виписана 23.04.99 р. з одужанням.

Захворіла 7.04.99 р.: гарячка, погане самопочуття, геморагічний висип. Під час госпіталізації загальний стан украй тяжкий, притомна, слабкість до прострації, різка блідість з ціанотичним відтінком, м'язові болі, температура тіла 36,0 °С, пульс 88 за 1 хв, АТ не визначається, ЧД 186 за 1 хв, рідкі випороження 2 рази на добу, на шкірі рясний геморагічний висип з некрозами в центрі найкрупніших елементів. Пульс на а. radialis ледве промацується.

Діагноз: менінгококова інфекція, менінгококцемія, інфекційно-токсичний шок, ІІІ стадія.

Стан залишався вкрай тяжким до 14³⁰ 9.04.99 р. АТ 80/55 мм рт. ст., 9.04. о 10⁰⁰ АТ 80/40 мм рт. ст., але о 14³⁰ АТ 105/60 мм рт. ст. У крові 8.04. диплококи поза- і внутрішньоклітинно.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Лікування: Пеніцилін 2 млн ОД 6 разів/д., внутрішньом'язово перші доби, далі по 3 млн ОД 8 разів/д. протягом 5 діб. Надалі повне одужання.

2. Хвора Г., 6 років (медична карта стаціонарного хворого № 1418, інфекційна лікарня, м. Мінськ). Госпіталізована 10.03.89 р. о 5 год. Діагноз під час госпіталізації: «менінгококова інфекція, менінгококцемія». Померла о 8³⁰ 10.03.89 р.

Захворіла 9.03.89 р. о 13 год: гарячка 38,0 °С, потім 39,0 °С, блювота, о 22 год з'явився рясний геморагічний висип на тулубі і кінцівках.

Під час госпіталізації загальний стан у край тяжкий, різка блідість з ціанотичним відтінком, рясний геморагічний висип, окремі елементи висипу до 2 см у діаметрі з некрозами в центрі. Температура 38,8 °С, ЧД 38 за 1 хв, ЧСС 160 за 1 хв, АТ 40 і 20 мм рт. ст. Глухі тони серця. Менінгеальні симптоми не визначаються. Притомна. Скарг немає. Незважаючи на лікування, стан не поліпшувався – 6³⁰: температура тіла 37,5 °С, ЧД 32 за 1 хв, ЧСС 128 за 1 хв, АТ 60/40 мм рт. ст.; 7³⁰: ЧД 40 за 1 хв, ЧСС 160 за 1 хв, АТ 90/40 мм рт. ст.; 8⁰⁰: ЧД 40 за 1 хв, ЧСС 150 за 1 хв, АТ 60/20 мм рт. ст.

Діагноз кінцевий: менінгококова інфекція, менінгококцемія, інфекційно-токсичний шок III.

Лікування: левоміцетину сукцинат внутрішньовенно 35 мг/кг разово і далі 75 мг/кг/добу.

О 8³⁰ наступила смерть.

Отже, ідея обов'язкового використання левоміцетину замість пеніциліну при МІ-ІТШ небездоганна саме логічно, оскільки сумнівною є її початкова передумова. Оскільки пеніцилін переважає левоміцетин при МІ, обговорювана ідея, при всій її традиційності, ніколи не приймалася без заперечень. «ми не спостерігали скільки-небудь доказових реакцій бактеріолізу при використанні масивної внутрішньовенної антибіотикотерапії... у 93 хворих на генералізовані форми менінгококової інфекції, сепсис і пневмонії. Доза бензилпеніциліну 5-10 млн ОД внутрішньовенно плюс внутрішньом'язово до сумарної дози 24-28 млн ОД/д.» [6].

На фоні обговорюваної ситуації позиція педіатрів-інфекціоністів вбачається компромісною: «при менінгококцемії з розвитком інфекційно-токсичного шоку дозу перших 1-2 ін'єкцій пеніциліну слід зменшити удвічі порівняно з розрахунковою, щоб уникнути посилення ендотоксинемії у зв'язку з масовою загибеллю менінгококів. Розрахункова доза пеніциліну 200-400 тис. ОД/кг/д.» [7].

Пеніцилінотерапія менінгококцемії, яка розглядається як гострий менінгококовий сепсис [8], є найрезультативнішим засобом лікування, оскільки призводить до одужання у всіх випадках без винятку, у

тому числі і в дозах 100 тис. ОД/кг/д. протягом 4-5 діб за умови своєчасного використання [9]. Труднощі виникають при МІ з наявністю менінгіту/менінгоенцефаліту, але не через недостатню пригнічувальну дію пеніциліну на менінгокок, а через погане його проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр (в нормальних умовах 1:10). Збільшення дози пеніциліну за межі середньотерапевтичної не супроводжується, як виявилось, підвищенням терапевтичного ефекту у зв'язку з особливістю його взаємодії з рецепторами, що «чіпляють пеніцилін» на поверхні грам-негативних бактерій. Мега-дози пеніциліну при МІ є не засобом інтенсивного пригнічення менінгокока, а засобом подолання низької пеніциліно-проникності гематоенцефалічного бар'єру.

Індукована пеніциліном і левоміцетином ендотоксинемія при МІ не може бути ані інтенсивною, ані тривалою, оскільки швидко знижується внаслідок прогресуючої загибелі менінгокока під впливом антибіотика. Саме тому інфекційно-токсичний шок при МІ спостерігається тільки до антибіотиколікування. Навпаки, на фоні антибіотикотерапії формування інфекційно-токсичного шоку при МІ ніколи не було зареєстровано.

Отже, пеніцилін при МІ-ІТШ, у тому числі і в мегадозах, фактором небезпечної ендотоксинемії не є, рівно як і левоміцетин не є засобом «пом'якшувальної» антибіотикотерапії при МІ-ІТШ. Але якщо пеніцилін практично не токсичний, то левоміцетин вельми токсичний – один летальний результат на 10-40 тис. пацієнтів тільки за рахунок гематотоксичності, – через що його рекомендується використовувати як антибіотик резерву [8].

Прогресуюче погіршення явищ МІ-ІТШ у процесі лікування пояснюється не ендотоксинемією, а ступенем пригнічення/пошкодження адаптаційних можливостей систем життєзабезпечення організму. Якщо інфекційно-токсичний шок триває до лікування в межах доби, найчастіше він стає інкурабельним [1]. На фоні яких антибіотиків виявиться інкурабельність шоку в процесі лікування – не принципово.

Відновлення активності систем життєзабезпечення при ІТШ безпосередньо від антибіотикотерапії не залежить. Етіотропна терапія здатна стримувати і запобігати розвитку ІТШ за рахунок пригнічення збудника і зниження його пошкоджувальної дії. Тому антибіотикотерапія, розпочата до розвитку шоку, є гарантією запобігання ІТШ при МІ. Якби пеніцилінотерапія МІ поглиблювала б інфекційно-токсичні пошкодження, то її використання, хоча б в окремих випадках, призводило б до розвитку ІТШ. Але таких випадків, як відомо, не зареєстровано. Отже, посилення ІТШ при МІ на фоні антибіотикотерапії є проявом інкурабельності ІТШ, що неадекватно тлумачать.

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

Західна медицина щодо етіотропної терапії МІ, у тому числі МІ-ІТШ, ніколи не мала сумнівів: «Пеніцилін G залишається медикаментом вибору, незважаючи на повідомлення з Європи про появу резистентності штамів менінгокока при низькому дозуванні пеніциліну (адекватна доза 12-24 млн ОД/д.). Хлорамфенікол також дієвий, майже як і пеніцилін, і може залишатися медикаментом вибору в менш розвинених станах, а також при алергії до пеніциліну, – доза хлорамфеніколу 2,0-4,0 г/д.» [10].

Таким чином, антибіотикотерапія інфекційно-токсичного шоку при менінгококцемії без менінгіту з однаковим успіхом може здійснюватися середньотерапевтичними дозами пеніциліну або левоміцетину. Пеніцилін як практично не токсичний препарат має перевагу. При поєднанні інфекційно-токсичного шоку з менінгоковим менінгітом можуть застосовуватися мега-دوزи пеніциліну без загрози загострень явищ шоку.

Література

1. Сепсисология с основами инфекционной патологии / Под ред. Бочоришвили В.Г. – Тбилиси: Мецниереба, 1988. – С. 84.

2. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. – С-Пб.: Фолиант, 2000. – С. 189.

3. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. – Київ: Здоров'я, 2001. – С. 255.

4. Вельгин С.О. Клинико-лабораторная характеристика Лайм-боррелиоза в Республике Беларусь: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2000. – 20 с.

5. Morrison D.S., Bucklin S.E. Differential release and impact of antibiotic-induced endotoxin. – New York: Eugen Faist, Raven Press, 1995. – P. 37-46 // Сепсис: Сб. статей и рефератов. – Киев: Нора-Принт, 1997. – С. 7-8.

6. Чайцев В.Г. Неотложные состояния при основных инфекциях. – Л.: Медицина, 1982. – С. 64.

7. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням. – Москва: Геотар-мед, 2002. – С. 524.

8. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. – М.: Боргес, 2002. – С. 119.

9. Кудин А.П. Оптимизация пенициллинотерапии генерализованных форм менингококковой инфекции у детей с учетом динамики острого воспалительного ответа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2002. – 20 с.

10. Harrison's Innere Medizin / C.Y. Isselbacher - D.T. Ausg. der 13. Aufl. / hrsg. von Curt Y.G. Schmailcl. – Berlin; Wien [u.a.]: Blackwell Wiss. – Verl. Tek. 6, absch. 6, capit., S. 770.

© Муляр С.Г., 2004
УДК 616.91/.97

С.Г. Муляр

ГІПЕРТЕРМІЯ*

Станція швидкої допомоги, м. Біла Церква Київської області

Мова йтиме про підвищену температуру тіла людини при інфекційних захворюваннях та інших конфліктах макроорганізму з мікроорганізмом.

Як медицина трактує гіпертерію як явище? Як застосовує в практичній діяльності це явище? Деякі люди жахаються цього явища і, як наслідок, ведуть нещадну боротьбу з цим страховиськом – гіпертерією, хоча сором'язливо називають її захисною реакцією організму...

Гарячка як пристосувальна реакція спрацьовує, звичайно, стереотипно. Тому в окремих випадках, залежно від хвороби, віку, індивідуальної реактивності організму, вона може стати небажаною, навіть шкідли-

вою. Гарячка погіршує самопочуття, викликає дискомфорт, негативно позначається на обміні речовин. Особливих спотворень зазнає білковий обмін під впливом мікробних токсинів і продуктів розпаду тканин (токсичне руйнування білків). Підвищується частота серцевих скорочень, частота дихання, з'являються такі симптоми, як біль голови, безсоння, корчі... Хоча, в цілому, гарячка – еволюційне надбання, яке має захисне значення, тобто сприяє видужанню.

Якщо мова йде про якусь інфекційну хворобу, то перераховуючи характерні прикмети чи симптоматику недуги, починають з характеристики температури: наскільки вона висока, а вже потім беруть

* – у зв'язку з наполяганням автора уживається саме такий термін (прим. ред.).

ДИСКУСІЇ ТА РОЗДУМИ

до уваги біль голови, ломоту в суглобах і т.ін. Коли ж ми будемо дивитися на інфекційну хворобу як на двобій між макро- і мікроорганізмом, то необхідно визначити, який із симптомів хвороби віднести в актив організму людини, а який – в актив інфекційного агента? Врешті-решт, потрібно з'ясувати: якою зброєю користується кожен з єдиноборців на ринзі?

Відомо, що хвороботворні мікроорганізми виділяють токсини. Вони отруюють ними організм людини. Ці токсини спричиняють загальну картину отруєння: слабкість, в'ялість, біль голови. Деякі з токсинів мають властивості алергенів: спричиняють біль у суглобах, ломоту, висипання на тілі та слизових оболонках, а деякі (правець, сказ) мають паралітичні впливи – спочатку на периферичні нерви, а потім – і на центральну нервову систему. Це і є основна зброя хвороботворних мікроорганізмів, і такі ураження завдає ця зброя.

Організм людини в боротьбі з мікроорганізмом має: 1) постійно присутні інтерферон, фагоцити і... 2) (NB!) термінове підвищення температури тіла! Створення гарячки!

Гіпертермія стримує розмноження і ріст деяких мікроорганізмів (особливо вірусів); знижує резистентність їх до лікувальних препаратів. Завдяки такій реакції стимулюється протимікробна резистентність організму – синтез антитіл, фагоцитоз, виділення інтерферону; активується гіпоталамо-гіпофізарна і симпатикоадреналова системи; стимулюється бар'єрна функція печінки, регенерують тканини.

Отже, ми можемо не тільки спостерігати за двобоєм, а й цілеспрямовано, зі знанням справи, допомагати людині здобувати перемогу над збудником. Для цього необхідно: 1) створювати такий мікроклімат для організму хворого, щоб він міг всю увагу зосереджувати на боротьбі зі збудником; 2) в повному обсязі скористатися перевагами гарячки. Для цього поглянемо на те, якими теплорегуляційними механізмами озброєний організм людини.

Еволюційним шляхом в організмі людини закріпився захисний інстинкт на проникнення хвороботворного агента. Адже гарячка створює несприятливі умови для збудників хвороби, стимулює захисні сили людини. При різкому піднятті температури тіла виникає відчуття ознобу. Для підняття температури від нормальної до підвищеної, організм інстинктивно створює озноб, а вже з

відчуттям ознобу вмикаються інші механізми: синіють губи, «гусиниться» шкіра, з'являються дрижаки, шукання теплої схованки і т.ін.

Отже, спрацював механізм – і пішла рости температура. До яких пір?! Яка межа цьому росту? Що діяти? Як зупинити цей ріст температури?

Відомо, яким панічним страхом люди реагують на гарячку. Ми добре знаємо, як хіміки-фармакологи «наживаються» на цьому, рекламуючи в різних засобах інформації жарознижувальні засоби.

Мистецтво лікування, наприклад, хворих на грип і ГРЗ полягає в тому, щоб не зачіпати нормергічну реакцію організму, знизити гіперергічну і підвищити слабку запальну й гарячкову реакції. У випадку гіперпірексії, виражених мозкових і серцево-судинних порушень хворому дають таку мінімальну дозу препарату, яка знизить температуру тіла на 1 °C – до рівня, при якому він буде більш-менш задовільно переносити гарячковий стан. А при легких і середньотяжких випадках жарознижувальні препарати протипоказані.

Згодимося з тим, що ще попередники *Homo sapiens* уже мали досконалу і відрегульовану фізіологію. Від них людина не могла б взяти в спадок таке «загрозливе» явище, як гарячка, якби воно загрожувало життю людини або ж спричиняло якусь шкоду її здоров'ю.

Як же спрацьовує механізм терморегуляції в разі, коли гарячка досягла необхідної проти конкретної інфекції фізіологічної норми? Знову ж таки інстинктивно, механізм терморегуляції, щоб тримати температуру на досягнутому рубежі і, щоб вона «безмежно» не піднімалась, дає зворотній хід. А саме: озноб припиняється, у хворого з'являється відчуття жару, слизові оболонки і шкіра червоніють, хворий – в пошуках прохолоди. Цебто організм хворого відкриває всі ворота для того, щоб позбутися надлишку тепла, що виробився. Коли ж у пацієнта, як вже стало жарко і він звільнився від зайвих одежинок, температура упала до 38 °C, то у нього знову з'явиться озноб, хворий знову буде ховатися під ковдру. Якщо жар зуміє створити для хворого належний фізичний і психічний мікроклімат, то у більшості випадків гарячка загрози не причинить!!!

Отже... геть страх перед гіпертермією! В боротьбі з інфекцією вона для нас захисна реакція! То ж не будемо змагатися хто краще «зіб'є» температуру.

І.Г. Курята

СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ КОРОСТИ ТА ПРИЧИНИ ДІАГНОСТИЧНИХ ПОМИЛОК

Кіровоградський педагогічний університет

Паразитарні захворювання шкіри залишаються актуальною проблемою у зв'язку з їх розповсюдженістю. За останні десятиріччя зростання захворюваності на коросту. Це традиційно пов'язано із міграцією, скупченням населення та погіршенням санітарно-гігієнічних умов на тлі економічної кризи [1].

Тривале й нераціональне лікування призводить до ускладнень корости дерматитом, мікробною екземою, піодермією, постскабієсною лімфоплазією. Як правило, зі збільшенням давності захворювання зростає ймовірність ускладнень, що часто призводить до діагностичних помилок. Нелікована і недіагностована короста зумовлює невротичні розлади, безсоння, чим викликає негативні психосоціальні наслідки [2].

Найчастіше інфікування відбувається безпосередньо від хворого при тісному контакті – це прямий шлях зараження від людини до людини. Можливе також зараження і через речі – це непрямий шлях. У вологому середовищі коростяний кліщ здатний вижити до 5 діб. Інкубаційний період становить у середньому 8-12 діб, але може бути від декількох годин до 6 тиж. Це залежить від кількості кліщів і реактивності організму [3].

Розрізняють наступні клінічні різновиди корости: типова класична форма; малосимптомна (доглянута) короста; лікована короста; короста дітей грудного і дитячого віку; ускладнена короста; норвезька (кірочкова) короста; зернова; короста, яка викликається кліщами, що паразитують на тваринах і птахів. Основними клінічними симптомами корости є: 1) сверблячка, яка посилюється ввечері і вночі; 2) характерні коростяні ходи на шкірі; 3) поява везикул, папуло-везикул, розчухів, геморагічних кірочок, які часто розміщені попарно або ланцюжком; 4) характерна локалізація висипки [4].

В останні роки відмічено деякі особливості клініки корости, що утруднює її діагностику.

Проаналізовано 38 медичних карт стаціонарного хворого на коросту віком від 1 до 67 років (чоловіків 15, жінок 23). У всіх діагноз підтверджено виявленням коростяного кліща. Тривалість хвороби до госпіталізації від 2 міс. до 1 року.

Усі хворі скаржилися на свербіж, що посилювався вночі, однак деякі хворі відзначали і денне свербіння шкіри, що іноді при першому зверненні призводило до діагностичних помилок.

Короста у дітей мала свої особливості. Це характерна локалізація ураження – підошовних поверхонь ступнів і долонь, сідниць, обличчя, волосистої частини голови. У клінічній картині слід відзначити поліморфізм висипки з переважанням ексудативного компоненту зі схильністю до екзематизації та при-

єднанню вторинної інфекції. У цілому клінічна картина нагадує мокнучу екзему, резистентну до звичайної терапії. Характерним є те, що у дітей перших трьох років життя рідко уражаються міжпальцеві складки і бокові поверхні пальців кистей. В окремих випадках у дітей були уражені нігтьові пластинки.

В 11 хворих ще до госпіталізації встановлено правильний діагноз, проте вони не дотримувались методики лікування і короста не була вилікована. Такі хворі були госпіталізовані до стаціонару з діагнозом «лікована короста». У таких випадках змінюється клінічна картина, тому сам факт лікування корости в анамнезі слід врахувати при оцінці локального статусу.

Ще 13 хворих з проявами корости на кистях, але діагнозом «алергія», тривалий час лікувались кортикостероїдними мазями, які зменшували запальні явища та свербіння. Це сприяло розвитку локальної кірочкової корости і надалі таких осіб спостерігали з діагнозом «дерматит».

В 1 пацієнта короста розвинулася під гіпсовою пов'язкою, а в іншого дорослого хворого із задавленою коростою спостерігали елементи висипки на вушних раковинах. Локалізація коростяної висипки на долонях була не тільки у дітей віком до 3-4 років, але й у старшому віці і навіть у 5 дорослих. У 2 пацієнтів, яких тривалий час лікували від алергії, спостерігали явища еритродермії, один з них навіть проходив курс санаторно-курортного лікування.

У хворого 47 років була генералізована кірочкова короста, проте його тривалий час лікували від токсикодермії і впродовж останніх двох тижнів він одержував преднізолон добою дозою 100 мг, що призвело до розвитку бактеріємії, підвищення температури тіла до 38 °С. Своєчасна діагностика, відміна преднізолону і призначення інтенсивної антибактерійної та протискабієсної терапії врятувало хворому життя.

Отже, в останні роки відмічено такі особливості клініки корости: почастишали випадки кірочкової корости, паразитозу, лікованого кортикостероїдними мазями, малосимптомної (доглянутої) і так званої «лікованої» корости.

А причинами діагностичних помилок є: незнання клініки корости, амбулаторне лікування хворого без обробки інших членів сім'ї, випадки малосимптомної та кірочкової корости, а також ускладненої гноячковими хворобами корости, ігнорування факту групового захворювання в сім'ї.

Часті помилки лікарів і деякі особливості сучасної корости спонукають до необхідності ознайомлення з цією патологією не тільки дерматологів, але й інших медичних працівників.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Література

1. Куценко И.В. Паразитарные дерматозы // Новости медицины и фармации. – 2002. – № 11-14 (115-118). – С. 17-18.
2. Пономарев Б.А., Кулагин В.И. и др. Основные про-

блемы эктопаразитарной инфекции // Вестник дерматологии. – 2000. – № 1. – С. 39-40.

3. Соколова Т.В., Федоровская Р.Ф., Ланге А.Б. Чесотка. – М.: Медицина, 1989. – С. 175.

4. Савчак В.І., Галникіна С.О. Короста // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 1999. – № 2. – С. 54-60.

© Колектив авторів, 2004
УДК 615.454.1:615.28

**І.А. Криклива, Н.І. Філімонова, В.І. Чуєшов, О.А. Рубан, В.І. Лучків,
А.О. Волков**

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Національна фармацевтична академія України, НДІ мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова
АМН України, м. Харків

Багаторічне використання антибіотиків у якості базового засобу антиінфекційної терапії в медицині і ветеринарії нерідко призводить до кардинальної зміни біологічних патогенних властивостей збудників гнійно-запальних процесів. У зв'язку з цим дуже перспективним напрямком в удосконаленні антибіотикотерапії визнане широке впровадження в медичну практику нових поколінь терапевтичних антисептиків. Ці препарати відрізняються від антибіотиків переважно бактерицидною дією на чутливу мікрофлору і повільним формуванням стійкості мікроорганізмів до них.

Метою дослідження була розробка комбінованого складу мазі на основі поєднаного використання ксероформу і ністатину. Обґрунтуванням зазначеному було те, що в якості антисептичного засобу до складу лікарської мазі введення ксероформ, що має широкий спектр дії проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Ксероформ (трибромфенолат вісмуту основний з окисом вісмуту) широко використовується як засіб, що в'яже і підсушує, у практичній медицині і ветеринарії у вигляді присипок, порошоків і м'яких лікарських форм [1].

Для розширення спектру антимікробної дії і запобігання кандидозним ускладненням до складу мазі включений ністатин, який належить до антибіотиків полієнової групи і діє на патогенні гриби, особливо на дріжджоподібні гриби роду *Candida* [1].

Крім цього, в якості допоміжної речовини у цьому пропису використаний димексид, що володіє достатньо широким спектром терапевтичних властивостей, включаючи протипалічну, протизапальну, антимікробну й антифунгальну

дію, а також здатний транспортувати і депонувати препарат у зону ураження. При цьому враховано, що димексид має й деякі антисептичні властивості та виявляє антимікробний синергізм із ксероформом і ністатином [2, 3].

На першому етапі досліджень визначені оптимально чинні концентрації ксероформу в складі мазі. Для цього були приготовлені зразки з концентрацією ксероформу 3, 5 і 7 % і проведені дослідження антимікробної активності методом дифузії в агар. В якості мазевої основи використаний сплав поліетиленоксидів (ПЕО) з молекулярною масою 400 і 1 500. Ця основа за своїми фізико-хімічними (гідрофільність, осмотична активність, рН, структурно-механічні властивості) і біологічними (фізіологічна індиферентність, відсутність подразливої дії, слабкі бактерицидні властивості) характеристиками найповніше відповідає поставленій задачі. Мазеві основи на базі ПЕО з різноманітною молекулярною масою добре наносяться на шкіру, рівномірно розподіляються на її поверхні, не заважають газообміну шкіри й істотно не порушують функцію сальних залоз. Слід зазначити, що поліетиленоксидну мазеву основу можна розглядати і як активний компонент мазі, тому що вона поєднує певні властивості (дегідратувальна, бактеріостатична, антифунгіцидна дія), що закладені у вимогах до мазі як лікарської форми, призначеної для лікування післяопераційних гнійних ран, інфекційних дерматитів, екзем та ін. [4].

У дослідях із використанням ксероформу в різноманітних концентраціях на поліетиленоксидній основі визначено його активність щодо деяких грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також грибів роду *Candida* (табл. 1).

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Таблиця 1

Антимікробна активність зразків мазі з ксероформом ($M \pm m$)

Склад	Зона затримки росту мікробів, мм (n=6)				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Ксероформ-3 % ПЕО-основа до 100,0	33,30±0,52	29,10±0,22	24,00±1,12	0	10,40±0,42
Ксероформ-5 % ПЕО-основа до 100,0	36,40±1,08	32,10±0,36	30,00±0,65	0	16,70±1,60
Ксероформ-7 % ПЕО-основа до 100,0	37,00±0,57	32,30±0,54	31,60±0,85	0	17,10±2,30

Отже, найбільш раціональною варто вважати концентрацію ксероформу 5 %, тому що подальше підвищення його концентрації істотно не змінює досягнуту антимікробну активність композиції.

З метою вибору концентрації ністатину в складі мазі вивчені зразки з його вмістом 50 000 і 100 000 ОД/г (табл. 2).

При подальшій розробці складу досліджуваної лікарської форми досліджена сумісність ністатину і ксероформу з допоміжними середниками ПЕО-400 і ПЕО-1 500. При цьому враховано, що ці допоміжні сполуки також володіють певним рівнем антимікробної активності, що може відобразитись на змінах початкової активності ністатину і ксероформу.

Встановлено, що варіювання кількісного вмісту ністатину в мазях на ПЕО-основі суттєво впливає на підвищення початкової активності ністатину щодо *Candida albicans*, при цьому дещо підвищується рівень активності проти золотистого стафілокока, кишкової і сінної паличок. Разом з тим дані таблиць 1 і 2 показують, що в досліджуваних комбінаціях узяті в дослід антибіотики не активні проти синьогнійної палички. Враховуючи, що саме

цей збудник нерідко спричинює гнійно-запальні захворювання, поставлено завдання забезпечити протимікробну дію мазі проти цього мікроорганізму. З цієї метою в рецептурний склад мазей введено димексид. Як генеруючий агент, димексид сприяє підвищенню протимікробної активності компонентів мазі, у тому числі проявляється їх активність і щодо псевдомонад (табл. 3).

Таким чином, проведені мікробіологічні дослідження дозволили обґрунтувати склад мазі на поліетиленоксидній основі з раціональною кількістю ксероформу, ністатину і димексиду. Розроблений склад має чітку антимікробну і протигрибкову активність щодо усіх вивчених штамів мікроорганізмів.

Висновки

1. Методом дифузії протимікробних речовин в агар визначена найбільш ефективна концентрація ксероформу (5 %) і ністатину (до 100 000 ОД/г) у складі мазі на поліетиленоксидній основі, що має протимікробну активність.

Таблиця 2

Антимікробна активність зразків мазі з ністатином ($M \pm m$)

Склад	Зона затримки росту мікробів, мм (n=6)				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Ністатин-50 000 ОД ПЕО-основа до 100,0	12,60±0,85	14,30±1,05	11,00±0,46	0	32,50±0,03
Ністатин-100 000 ОД ПЕО-основа до 100,0	17,00±1,20	18,50±0,36	14,60±1,60	0	42,50±0,56
Ксероформ-5 % Ністатин-100 000 ОД ПЕО-основа до 100,0	52,20±1,90	26,20±1,32	39,50±0,70	0	52,00±1,10

Таблиця 3

Антимікробна активність комбінованого складу мазі

Склад	Зона затримки росту мікробів, мм (n=6)				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Ксероформ-5 % Ністатин-100 000 ОД Димексид-5 % ПЕО-основа до 100,0	53,20±0,91	29,70±0,54	40,60±0,71	24,60±0,66	53,15±1,20

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

2. З метою підвищення протимікробного ефекту взагалі і щодо синьогнійної палички зокрема, до складу маzewої лікарської форми введений димексид у кількості 5 %.

Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. 13-е изд. - Харьков: Торсинг, 1998. - Т. 1. - 315 с.; Т. 2. - 287 с.

2. Баншиков В.М., Тенцова А.И., Ажгихин И.С. ДМСО // Фармация. - 1967. - № 4. - С. 70-76.

3. Даниленко М.В., Павловский М.В., Бойко Н.И., Башлай В.И. Применение ДМСО для лечения гнойных ран // Хирургия. - 1980. - № 1. - С. 8-12.

4. Николаев М.Е., Охрименко Г.Н. Водорастворимые полимеры. - Л.: Химия, 1979. - 144 с.

© Колектив авторів, 2004
УДК 616.9(092)

ОЛЕГОЛЕКСАНДРОВИЧЯРОШ (до 50-річчязднянародження)

Ярош Олег Олександрович народився 5 березня 1954 р. у м. Києві. Дитинство та юнацькі роки провів у м. Тернополі, в якому проживав і навчався у середній школі до 1969 р. З 1970 р. і до цього часу мешкає та працює у м. Києві. У 1977 р. з відзнакою закінчив лікувальний факультет Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця. Трудову діяльність розпочав старшим лаборантом в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця АН УРСР, де працював з 1977 по 1979 рр. З 1979 р. і по цей час працює в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України спочатку молодшим науковим співробітником, потім лікарем-невропатологом, провідним і старшим науковим співробітником у відділенні інтенсивної терапії.

Формування світогляду О.О. Яроша, вибір професії та усвідомлення свого покликання відбувались у лікарській родині. Разом з тим він обрав фах невролога не як данину сімейній традиції, а за своїм внутрішнім переконанням, бо вважає неврологію однією з найважливіших галузей медицини, за якою велике майбутнє.

Наукові зацікавлення О.О. Яроша охоплюють широке коло питань стосовно нейроінфекційної патології, на ниві якої він досяг помітних успіхів і має значний доробок. У 1984 р. Олег Олександрович захистив кандидатську дисертацію на тему: «Нервово-судинні та ліквородинамічні порушення при менінгоенцефалітах». Згодом, у 1993 р., продовжуючи науковий пошук, він захистив докторську дисертацію на тему: «Клінічні прояви та патогенетичні механізми набряку і набухання го-



ловного мозку при бактерійному менінгоенцефаліті». Вдало поєднавши досвід лікаря-практика з глибокими теоретичними знаннями, О.О. Ярош розробив найновіші методи комплексного дослідження механізмів проникності гемато-енцефалічного бар'єру та стану мінерального обміну із застосуванням клінічних, біохімічних, морфологічних і вірогідних методів, заснованих на теорії випадкових процесів. У підсумку встановлено залежність між змінами структури стінок мозкових мікросудин і кількісним розподілом металів у тканині мозку, знайдено причетність деяких елементів до розвитку набряку-набухання головного мозку, уточнені структурно-функціональні механізми проникності гемато-енцефалічного бар'єру і показано його роль у регуляції мінерального обміну. Це дозволило йому вийти на якісно новий рівень науки і запропонувати фізико-статистичну модель функціонування бар'єрної системи, а також сформулювати принципи прижиттєвої діагностики та лікування набряку і набухання головного мозку при менінгоенцефалітах. Наукові пошуки О.О. Яроша доповнили існуючі погляди про патогенез набряку-набухання головного мозку при запальних ураженнях головного мозку та є новим напрямком у розробці методів корекції випадкових процесів, зокрема при гострій нейроінфекційній патології. Ціна методичних новацій і запровадження їх у клінічну практику – врятоване життя хворої людини.

У квітні 1996 р. з його ініціативи створений міський реабілітаційний центр нейроінфекцій, єдиний подібного спрямування в Україні, в якому лікуються хворі з хронічними і прогредієнтними формами нейроінфекцій та їх наслідками. Керівником цього Центру є О.О. Ярош. Поеднавши теоретичні знання з високим професійним досвідом лікаря-нейроінфекціоніста, Олег Олександрович разом із колективом добився помітних успіхів у лікуванні хворих з різноманітною нейроінфекційною патологією. У 2003 р. йому була присвоєна вища кваліфікаційна категорія лікаря за фахом неврологія.

Практичну діяльність О.О. Ярош вдало поєднує з науковим пошуком. Так, на базі центру він виконав науково-дослідну роботу: «Встановити особливості перебігу нейроінфекційних і демієлінізуючих захворювань в їх клінічному, патогенетичному та епідеміологічному висвітленні», яка Президією АМН України була визнана кращою серед інших НДР у 2000 р. Сучасні наукові зацікавлення О.О. Яроша стосуються багатьох актуальних проблем щодо нейроінфекційної та демієлінізуючої патології, зокрема вивчення особливостей клінічного перебігу, ранньої діагностики та лікування герпес-вірусних енцефалітів та їх наслідків, у тому числі з епілептичними нападами.

З 2000 р. О.О. Ярош є головою спеціалізованої вченої ради з присудження вчених ступенів кандидата і доктора медичних наук за фахом «інфекційні хвороби» при Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України. Він є автором більше 130 наукових праць, які знайшли визнання серед широкої медичної громадськості, в тому числі і за кордоном. Про це свідчить його обрання активним членом Нью-Йоркської Академії Наук (1995 р.) та членом-кореспондентом Американської Неврологічної Академії (1997 р.). Є членом редакційних колегій низки медичних журналів: «Інфекційні хвороби», «Сучасні інфекції», «Вісник епілептології».

О.О. Ярош здійснює значний обсяг консультативно-лікувальної допомоги нейроінфекційним хворим як у Києві, так і в Україні в цілому. Постійні виступи з доповідями на наукових товариствах і конференціях різного рівня, а також просвітницька робота серед широкого загалу населення в науково-популярних виданнях і по українському радіо є законним доповненням його активної діяльності, нестримного потягу до нових знань та удосконалення професійної майстерності. Він користується заслуженим авторитетом серед хворих, співробітників і колег у науковому світі. Нині О.О. Ярош сповнений сил, нових творчих задумів і оптимізму щодо подальшої плідної праці на ниві удосконалення методів діагностики та лікування хворих з нейроінфекційними і демієлінізуючими захворюваннями.

Щиро бажаємо ювілярові, вельмишановному Олегу Олександровичу, міцного здоров'я, нових здобутків у науковій сфері, на ниві практичної діяльності та у нелегкій справі підготовки молодих висококваліфікованих лікарів і науковців.

*Президія Асоціації інфекціоністів України,
Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського АМН України,
колектив міської клінічної лікарні № 5,
редакція журналу «Інфекційні хвороби».*

© Колектив авторів, 2004
УДК 61(092)

СПОГАДПРОПРОФЕСОРАПОВІЛАСАЧИБІРАСА

П. Чибірас народився 30 червня 1913 року в невеликому селі Ігналінського району в 150 км від Вільнюса в багатодітній сім'ї. Батько був заможним селянином. Школу спочатку відвідував у районному місті, потім вчився й успішно закінчив Вільнюську гімназію ім. Вітаутаса Великого. У 1931 р. поступив на медичний факультет Вільнюського університету ім. Степана Батора (тепер – Вільнюський університет). Обрана професія лікаря дозволила поєднати неабияку спостережливість, логічне мислення і співчуття до хворої людини. У той час на медичному факультеті викладали знамениті й вимогливі професори – А. Янушкевичюс, М. Розі, Карафа-Корбут й інші, які допомогли П. Чибірасу добре і глибоко опанувати лікарські основи. Вони помітили неабиякі здібності студента, і після закінчення факультету П. Чибірас був обраний старшим асистентом на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб, під керівництвом відомого терапевта В. Лігейки, з клінічною базою в литовській лікарні. Одночасно молодий лікар проходить стажування за фахом терапевта в лікарні Святого Якуба, у той час (та й пізніше) дуже популярній в м. Вільнюсі. Йому доводилося працювати й невропатологом, наркотизато-

ром. Таким чином, з молодого лікаря формувалася фахівець внутрішніх хвороб широкого профілю. Найбільше його увагу привертати інфекційні хвороби, які у той час були дуже поширені. Глибоко вникнути в епідеміологічні закономірності інфекційних хвороб П. Чибірасу допомогла робота за сумісництвом в 1941 р. в комісаріаті охорони здоров'я Литви, окупованій «советами», головним епідеміологом.

Під час німецької окупації в 1943 р. був закритий Вільнюський університет і П. Чибірасу довелося податися в м. Тракай – історичному місці в 30 км від Вільнюса, де він працював завідувачем терапевтичного та інфекційного відділень. Тут йому дуже стали в нагоді знання з мікробіології, якою він захоплювався ще зі студентських років.

Восени 1944 р., після того, як прогрімилі військові баталії і закінчилася війна, лікаря П. Чибіраса знову запрошують у Вільнюський університет на кафедру факультетської терапії, очолювану професором І. Кайрюкштісом, який доручає йому викладати курс інфекційних хвороб. У 1947 р. була заснована кафедра інфекційних хвороб і П. Чибірас обирається її завідувачем. На цій посаді він пропрацював 41 рік – аж

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

до 1988 р. Після цього до 1993 р. П. Чибірас залишається працювати на посаді професора цієї ж кафедри.

Наукова діяльність П. Чибіраса почалася з поглибленого вивчення черевного тифу, який у воєнні та післявоєнні роки був поширений у Литві після водної епідемії у Вільнюсі в 1941 р. У 1954 р. на цю тему П. Чибірасом була успішно захищена кандидатська дисертація, яка, за словами сучасників, була близька до докторської. У 1958 р. йому було присвоєно звання доцента. За оригінальний, багатий власними спостереженнями підручник інфекційних хвороб для студентів вищих навчальних закладів П. Чибірасу в 1968 р. присвоєно вчений ступінь доктора медичних наук, а в 1970 р. – звання професора. Ним написано і видано 3 монографії: «Грип» (1958 р.), «Токсоплазмоз» (1962 р.), «Кишкові інфекційні хвороби» (1974 р.). Крім того, П. Чибірас пише розділи з інфекційної патології в підручнику «Дитячі хвороби» (1962 р.), у книгах «Догляд за хворими» (1966 р.), «Клінічна гастроентерологія» (1989 р.). Ним опубліковано більше 100 наукових статей в різних журналах, збірках робіт, енциклопедіях. Тематика наукових робіт була дуже широка: черевний тиф, сальмонельоз, токсоплазмоз, амебіаз, ботулізм, гепатити, менінгіт, дитяча ацетонемія та ін. Ним було представлено 3 раціоналізаторські пропозиції, одна з яких стосувалася використання товстої краплі крові при експрес-діагностиці блискавичної менінгококцемії і мала загальноносьове значення. Під його керівництвом були захищені 3 кандидатські дисертації. До наукової роботи П. Чибірас широко долучав лікарів-практиків. 6 років він був керівником студентського наукового товариства на медичному факультеті. Його наукова діяльність відрізнялася не тільки широким діапазоном, але й прагматизмом, практичністю, критичним поглядом на тимчасові, недостатньо обґрунтовані моди в медицині. Професору доводилося створювати ряд методичних рекомендацій, тривалий час він був головним позаштатним інфекціоністом МОЗ Литви. 20 років керував науковим товариством епідеміологів та інфекціоністів Литви і м. Вільнюса, був членом безлічі комісій, спеціалізованих медичних рад.

Медична громадськість і керівництво країни високо оцінювала діяльність професора П. Чибіраса – його неодноразово обирали депутатом, нагороджували похвальними грамотами, медалями, відзначали подяками. У 1966 р. йому було присвоєно звання Заслуженого лікаря Литви, а з відновленням незалежності Литви він був нагороджений медаллю Короля Міндаугаса за збереження і зміцнення литовської націо-

нальної самосвідомості у Вільнюському регіоні, який в довоєнний час був окупований Польщею, а в післявоєнний час посилено русифікувався.

Багато років співробітники і студенти захоплювалися його педагогічним, науковим і лікарським талантом. Викладаючи студентам і лікарям, професор відчував велику відповідальність, а при оцінці знань був об'єктивним, суворим, але водночас і доброзичливим. Він завжди розмежовував основні симптоми хвороб від другорядних, надаючи особливу увагу питанням патогенезу.

Консультуючи безліч хворих, особливо заглиблювався в питання анамнезу, епіданамнезу. Ретельно оглядаючи пацієнтів, прагнув призначати тільки необхідні аналізи, що давали змогу найшвидше підтвердити діагноз, не захоплювався численними лабораторними дослідженнями. В питаннях лікування професор завжди був проти поліпрагмазії, проти тривалих курсів терапії, які могли спричинити медикаментозну хворобу. Його улюбленим висловом було: «якщо лікувальний препарат хворому не допомагає, то він напевно шкодить!».

П. Чибірас завжди засуджував необґрунтовані переводи хворих з одного відділення в інше або з однієї лікарні в іншу.

Будучи професором, завідувачем кафедри, П. Чибірас був простим, усім легко доступним, часто їздив на конференції в райони. Співрозмовників професора захоплювала не тільки його широка лікарська ерудиція, але й глибокі знання історії Вільнюса і Вільнюського університету, його компетенція в поезії. Він дуже любив творчість поета А. Міцкевича, який вчився у Вільнюському університеті. Професор сам склав немало віршів, брав участь в традиційних весняних з'їздах медиків – любителів поезії, читав на них свої вірші.

Хоча особисте життя П. Чибіраса не можна вважати безпроблемним – тяжко хворіла дружина, а згодом і дочка – проте всі знегоди він гідно переживав внутрішньо, не скаржачись своїм співробітникам і не завантажуючи їх своїми клопотами.

Природа нагородила професора красивою зовнішністю, здоров'ям, талантом. А реалізувати всі задуми допомогли працьовитість і духовна рівновага. Він став одним з медичних післявоєнних корифеїв, якого заслужено розцінюють як патріарха інфектології Литви.

*Співробітники кафедри інфекційних хвороб
Вільнюського університету.*

АНАТОЛІЙ ВЕНІАМІНОВИЧ ШАПІРО (9.07.1934-6.03.2004)

Анатолій Веніамінович Шапіро народився в Києві, у родині професійних музикантів. Майже все життя, за винятком перебування в евакуації в Ашгабаді під час Другої світової війни, він прожив у Києві. Його вроджена музична обдарованість, чудові здібності у багатьох царинах інтелектуальної діяльності проявилися дуже рано; вони гармонійно розвинулися завдяки сімейному укладу та традиціям. А.В.



Шапіро успішно закінчив загальноосвітню школу та музичну школу за класом віолончелі. Вплив вчительки біології М.А. Драник у київській школі № 11 несподівано сприяв становленню нових інтересів, захопленню біологією; це визначило потім вибір медицини як основного фаху. Анатолій Веніамінович вступив до Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця, успішно його закінчив у 1958 р. й незабаром став співробітником Інституту інфекційних хвороб АМН СРСР (тепер Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України).

У науковій діяльності Анатолія Веніаміновича, пов'язаної з кращими традиціями цього закладу, проявились його рідкісне працелюбство, здатність до поглиблених і копітких досліджень, ширий животворний інтерес до наукових проблем, причетних до кровних практичних потреб охорони здоров'я. У 1969 р. А.В. Шапіро блискуче захистив кандидатську дисертацію, виконану під керівництвом проф. Л.Л. Громашевської та акад. АМН СРСР Г.В. Вигодчикова, де вивчав ферментну характеристику патогенних стафілококів і деякі серологічні протистафілококові реакції у хворих на пневмонії та ангіни. Великим та істотним вкладом у науку стала його докторська дисертація «Мікробіологічна діагностика й проблеми патогенезу гострих пневмоній при грипі» (1988) та наступні публікації (а їх було більше 150). В експериментальній та теоретичній роботі А.В. Шапіро проявились його глибокі знання, вміння широко охоплювати та відчувати досліджувані проблеми, розуміти їх загальнобіологічне, а не лише вузькопрактичне значення. Саме тому так цікаво викладено проблеми патогенезу стафілококової інфекції, питання, пов'язані з мінливістю епідемічного процесу, зі змінами етіології пневмоній, роллю умовно-патогенних бактерій в ураженому організмі, значенням продуктів їх жит-

тєдіяльності у посиленні вірусної інфекції. Коли читаєш докторську дисертацію А.В. Шапіро, розумієш, наскільки актуальна його наукова діяльність для нашого сьогодення; він вказав не один новий напрямок, і для нашого ж спільного добробуту необхідно далі розвивати його роботи.

Діапазон його наукових інтересів досить широкий і включає мікробіологічні та імунологічні аспекти вивчення етіології та патогенезу кишкових, респіраторних і нейроінфекцій. Крупномасштабні розробки присвячені вірусно-бактерійним асоціаціям, а саме ролі пневмотропних бактерій при грипі та інших ГРВІ. Оригінальні дослідження в галузі експериментальної мікробіології привели до створення моделей грипозно-стафілококової і грипозно-гемофільної пневмоній, а також грипозно-менінгококового менінгоенцефаліту. А.В. Шапіро брав участь в одержанні вуглеводного біополімера (нейрамініну) від різних бактерій та еукаріотів, вивченні його багатогранних властивостей, які мають пріоритетне значення в теоретичній і практичній інфектології.

Останні роки А.В. Шапіро активно займався клінічною мікробіологією та вивченням її ролі в інфекційному контролі та профілактиці опортуністичних і нозокоміальних інфекцій, у тому числі при СНІДі. Він перший в Україні запропонував і одержав дозвіл МОЗ України на використання автовакцини для лікування опортуністичних інфекцій при СНІДі. Однією з останніх була його блискуча доповідь на семінарі Українського товариства клінічної лабораторної діагностики «Умовно-патогенні мікроорганізми та їх значення в етіології позалікарняних інфекцій і формуванні штамів, стійких до антибіотиків». Його роботи були представлені на багатьох з'їздах і конференціях як у нас в країні, так і за кордоном. А.В. Шапіро як визнаний в Україні клінічний мікробіолог у числі перших був залучений до співробітництва з Американським міжнародним альянсом охорони здоров'я в галузі інфекційного контролю за внутрішньолікарняними інфекціями. У рамках американсько-українського проекту неодноразово брав участь у семінарах і науково-практичних конференціях з питань інфекційного контролю. А.В. Шапіро був одним із засновників Українського навчального центру з інфекційного контролю і з 2001 р. його незмінним викладачем. Його лекції з розповсюдження внутрішньолікарняних інфекцій, ролі мікробіологічної лабораторії в їх виявленні та запобіганні антибіотикорезистентності збудників і раціональної антибіотикотерапії завжди викликали глибоку зацікавленість у слухачів. А.В. Шапіро брав участь у щорічній конференції програм партнерства АМСЗ (США) з проблем «Боротьба з інфекційними хворобами» і «Науково-обґрунтований

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

підхід до інфекційного контролю», а також у відкритті навчально-методичного центру інфекційного контролю для Центральної Азії (спільно з АМСЗ). Він був запрошений в міжнародну сітку, призначену для нагляду за виявленням резистентних до антибіотиків штамів мікроорганізмів, і брав участь у міжнародній програмі, яка утворена з цією метою Центром контролю та запобігання хворобам (CDC, США).

Анатолій Веніамінович проводив велику науково-громадську роботу – був членом спеціалізованої вченої ради із захисту докторських дисертацій при Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця, членом експертної комісії ВАК України, членом редколегій журналів «Лабораторна діагностика» та «Клінічна антибіотикотерапія», експертом при Державному фармакологічному Центрі МОЗ України та ДП «Центр імунобіологічних препаратів». Президія АМН України відзначила дипломом як кращу виконану під його керівництвом науково-дослідну роботу «Вивчення формування мікробної резистентності до антибіотиків, їх раціональне застосування з урахуванням мікробної та інтерференогенної активності у ВІЛ-інфікованих хворих».

Коли йдеться про А.В. Шапіро, не можна не згадати також, що він був не тільки блискучим ерудитом у фахових питаннях, але й добре обізнаним у музиці, літературі, живопису. Він був винятково доброзичливою людиною, чудовим сім'янином – сином, чоловіком, батьком, дідусем. А.В. Шапіро щедро й безкорисно дарував знання та досвід усім, хто його оточував, а також гідною своєю працею допоміг багатьом людям, які не здогадувалися про його існування.

Серед багатьох позитивних рис Анатолія Веніаміновича як вченого і людини не можна не відзначити його відкрите спілкування з колегами, готовність поділитися своїми теоретичними знаннями і методичними заходами. З особливою увагою А.В. Шапіро ставився до молодих колег. Саме таким він запам'ятався багатьом мікробіологам.

Ми ніколи не забудемо цієї людини.

*Колектив інституту епідеміології
та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського
АМН України, друзі.*

© Михайлова А.М., Харченко Ю.П., 2004
УДК 612.13:616.9-053.2/6

А.М. Михайлова, Ю.П. Харченко **ОГЛЯД МАТЕРІАЛІВ І КОНГРЕСУ** **ПЕДІАТРІВ-ІНФЕКЦІОНІСТІВ РОСІЇ** **(Москва, 8-10 грудня 2003 р.)**

Одеський державний медичний університет

II Конгрес педіатрів-інфекціоністів Росії проходив у Москві з 8 по 10 грудня 2003 р. Конгрес був присвячений актуальним питанням інфекційної патології у дітей.

Велике число робіт було присвячено висвітленню різних аспектів вірусного гепатиту і, насамперед, гепатитів С і В. У роботі С.Г. Агаєвої і співавт. (Махачкала, Дагестан) наводяться дані щодо порівняльної характеристики протівірусної терапії при хронічних гепатитах (ХГ) у дітей віфероном, реафероном і циклофероном. Автори вважають, що, порівняно з протівірусною терапією, патогенетичне лікування давало лише короточасну ремісію і суттєво не впливало на реплікацію вірусу і його елімінацію.

Ці ж автори представили роботу, присвячену клініко-епідеміологічній характеристиці ХВГ з наслідком у вигляді цирозу печінки у дітей. У роботі показано, що перебіг хвороби залежить від попередньої соматичної патології, і чим вона тяжча, тим імовірніше факт висліду ХГ в цироз, а також зале-

жить від етіологічного фактора. Перехід у цироз в дітей частіше спостерігається при ГС і мікст-інфекціях.

А.Л. Бондаренко (Кіров) представив роботу, присвячену лікуванню ХВГ у підлітків. Більш ніж десятилітній досвід лікування таких хворих дозволив автору виділити ряд критеріїв підвищення ефективності інтерфероно(ІФН)терапії. У першу чергу, визначення показань для лікування за маркерами активної реплікації вірусів, клініко-анамнестичним даними, біохімічними, імунологічними, імуногенетичними, морфологічними показниками, за генотипом вірусу. Автор пропонує призначення оптимальних доз ІФН, застосування пегільованих ІФН, комбіноване лікування (поєднання ІФН з імуномодуляторами, протівірусними препаратами, тимопоетинами, інтерферогенами). Слід зазначити, що протягом останніх п'яти років автори здійснювали індивідуальний підхід до лікування хворих на ХВГ, що полягав у підборі пацієнтів з урахуванням предик-

торів ефективної ІФН-терапії і призначенні різних схем лікування в кожному конкретному випадку, що дозволило домогтися повної відповіді на лікування у більшості хворих на ХГВ і С.

У роботі Н.О. Будариної і співавт. (Омськ) наводиться клініко-епідеміологічна характеристика HCV-інфекції у дітей. Автор підкреслює, що клінічні ознаки хвороби неспецифічні, нечіткі, трапляються не у всіх хворих, що підтверджує асимптомність ХГС, у зв'язку з чим діагностика його, як правило, випадкова. За клінічними проявами переважала латентна чи з млявим перебігом форма. Бідність клініки вимагає пошуку об'єктивних додаткових критеріїв діагностичного і профілактичного плану. Для запобігання HCV-інфікуванню необхідне досконаліше тестування донорів як на антитіла, так і на РНК HCV.

Ці ж автори представили повідомлення про холестази при ВГ у дітей. Останній може бути зумовлений порушеннями виділення жовчі на різних ділянках гепатобіліарної системи як при ГА, так і при гепатитах В і С, але переважним є внутрішньопечінковий (інтралобулярний) холестази. При цьому відбувається нагромадження жовчних пігментів у гепатоцитах, що чітко виявлялося в гістохімічних реакціях на лужну і кислу фосфатазу. Біохімічні зміни при синдромі холестази пов'язані з підвищенням у сироватці крові холестерину, фосфоліпідів, білірубину, b-ліпопротеїдів, жовчних кислот і ферментів. Результатом корекції холестази при ВГ у дітей було поліпшення перебігу хвороби. У 3 хворих розвинувся синдром Жильбера. Лікування проводилося за протоколом.

О.В. Гордієць та співавт. (Владивосток) представили роботу, присвячену вродженому ГС. Автори відзначають, що останнім часом етіологічна розшифровка ВГ значно поліпшена, розроблені нові методи лікування. Разом з тим великою прогалиною у знаннях є частота вроджених ВГ, динаміка їх розвитку, діагностика і лікування. Особливої уваги заслуговує проблема реалізації, трансформації вродженого ГС в умовах безупинного росту активних форм і носіїв вірусу ГС у жінок. Автори спостерігали 9 дітей з народження, батьки яких страждали на ХГС. У всіх дітей віком 1 міс. виявлені антитіла до вірусу ГС, виявлялася гепатомегалія, і в 3 – спленомегалія. ПЛР у них була негативною. Періодично виявлявся вірус, визначалася мінімальна активність АлАТ. Клінічні симптоми слабкі: відставання у масі тіла, періодичний неспокій, млявість. В 1 дитини віком 1 рік 1 міс. виявили тяжку форму ГС. Необхідно подальше спостереження за вродженим гепатитом.

В.К. Гунякова та співавт. (Красноярськ) присвятили повідомлення алгоритмам діагностики пренатальної передачі НС-вірусної інфекції дітям. При інфікуванні дітей HCV починає виявлятися в сироватці крові у віці 1-3 міс., у наступні роки тривало виявляються анти-HCV. При коінфекції у немовлят можлива транзиторна віремія HCV. У всіх немовлят від інфікованих HCV матерів у сироватці крові можуть виявлятися материнські анти-HCV, які в окремих випадках зберігаються до 1,5 року, що викликає необхідність диспансерного обліку й обстеження. Для діагностики НС-інфекції у дітей, що народилися від матерів-носіїв, необхідно проводити двора-

зове тестування на HCV РНК, починаючи з 3-6-місячного віку, і на анти-HCV – у 12 міс.

У роботі Т.В. Дьоміної (Челябінськ) наводяться дані про досвід лікування ВГ ентеросорбентом полісорб МП. Автор відзначає, що позитивний вплив препарату отримано у 94,4 % хворих при гепатитах різної етіології. Зменшується тривалість інтоксикації, жовтяничного періоду, а також терміни перебування в стаціонарі: при середньотяжкій формі – на 7,2 дня, при тяжкій – на 8,5. Помітне поліпшення отримане при тяжких формах хвороби. Сорбційна детоксикація із застосуванням полісорбу забезпечує швидшу ремісію симптомів хвороби і відновлення функції печінки.

У роботі О.Б. Ковальова, В.Ф. Учайкіна (Москва) відзначається, що комбінована терапія віфероном у поєднанні з фосфоглимом або ремантадином збільшує число настання ремісій на 10-15 % у хворих на ХГС дітей, резистентних до монотерапії віфероном.

О.В. Молочкова, М.О. Гаспарян та співавт. (Москва) відмітили, що HCV-цироз печінки у дітей розвивається у відносно ранній термін від моменту інфікування HCV. Факторами, що призводять до цього, можна вважати інфікування в ранньому віці й обтяжений преморбідний фон.

О.Г. Писарев та співавт. (Москва) вважають, що препаратом вибору при лікуванні синдрому холестази при гострих ВГ у дітей є препарат урсосан (урсодезоксихолева кислота), що надає антихолестатичний ефект. Як додатковий метод контролю за ефективністю терапії з успіхом може використовуватися метод УЗД.

Е.В. Попова та співавт. (Ставрополь) підкреслюють, що ХГС у дітей має переважно хронічний прогресивний перебіг із хвилювальною зміною клініко-лабораторної активності процесу, розвитком фіброзування печінки у поєднанні з гастродуоденальною патологією.

У роботах А.Р. Рейзиса і співавт. (Москва) наводяться дані про потужну багатобічну патогенетичну дію при ХГВ і ХГС у дітей та підлітків урсосуна й аномальних нуклеозидів (зеффіксу). Комбінована терапія а-ІФН по 5 млн МО/добу 6 міс + зеффікс по 3 мг/кг/добу була ефективнішою, ніж монотерапія ІФН.

У роботі В.Н. Сонова (Москва) наводяться дані про безпеку вакцинопрофілактики ВГ у дітей з ураженням нервової системи.

О.І. Мазус і співавт. (Москва) спостерігали за ВІЛ-інфікованими дітьми, народженими від ВІЛ-позитивних жінок. З урахуванням вірусного навантаження й імунного статусу, дітям була призначена високоактивна антиретровірусна терапія, що включала вірасепт, епівір, ретровір. Як замісна терапія вводився нормальний імуноглобулін людини. На тлі терапії відзначалося уповільнення переходу безсимптомної стадії ВІЛ-інфекції в стадію вторинних проявів.

Г.Г. Петрова і співавт. (Іркутськ) наводять дані про клініку ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями. У більшості дітей перші ознаки інфекції проявилися в перші 3-4 міс. життя у вигляді анемії, гепатоспленомегалії, лімфаденопатії, стійких уражень шкіри бактерійної і грибкової етіології, атопічного дерматиту, дефіциту маси тіла, відставання в

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

психоемоційному розвитку, частих ГРВІ, рецидивних бронхітів, повторних пневмоній, ХГ з вислідом у цироз печінки при відсутності маркерів ВГ, рецидивної герпетичної інфекції.

О.Б. Сафонов і співавт. (Москва) наводять дані про оцінку фізичного і нервово-психічного розвитку дітей від ВІЛ-інфікованих матерів. Автори підкреслюють, що у цих дітей затримка психічного розвитку поєднується із затримкою їх фізичного розвитку, відзначається гіпотрофія I-III ступеня.

А.Л. Бондаренко та співавт. (Кіров) присвятили роботу особливостям інфекційного мононуклеозу (ІМ) у дітей у віковому аспекті. Автори спостерігали 322 хворих від 8 міс. до 14 років. Виявлено особливості ІМ у дітей раннього віку у вигляді підвищення частоти тяжких форм, частішого і глибшого ураження носоглотки, швидкого розвитку основних симптомів хвороби.

О.В. Васюнін і співавт. (Новосибірськ) аналізують особливості ІМ у грудних дітей, верифікованого із застосуванням ПЛР. Автори відзначають, що у немовлят відсутні тяжкі форми хвороби, відзначається короткочасність гарячки, однак спостерігається велика тривалість і яскравість респіраторного синдрому, ангіна перебігає легко, нальоти менш рясні, запальні явища в глотці зникають швидше, поліаденопатія і гепатомегалія спостерігаються рідше, ніж у дітей старшого віку. Анемія буває в половини дітей грудного віку, лейкоцитоз зі слабшим атиповим мононуклеозом. Одночасні дослідження зразків крові і слини в ПЛР дозволили підвищити чутливість методу до 92,3 %.

Л.А. Гульман і співавт. (Красноярськ) виявляли серологічні маркери ВЕБ-інфекції у дітей методом ІФА з використанням тест-систем фірми «Human». Серологічні дослідження були проведені в гострому періоді захворювання; виявили наявність специфічних антитіл до ВЕБ у сироватці крові у 92,6 % і можуть бути рекомендовані для моніторингу перебігу захворювання.

Г.Л. Журавльова та співавт. (Томськ) пропонують лікування ІМ дитячим анафероном. Отримано попередні позитивні результати. І.М. Захарченко (Харків) відзначає високу ефективність препарату лімфоміозот у комплексній терапії ІМ у дітей, а також в якості монотерапії у хворих на катаральний тонзиліт без висіву патогенної мікрофлори з глотки.

І.Ю. Єрмолаєва та співавт. (Іжевськ) вважають, що найефективнішим препаратом лікування носіїв дифтерійної палички є препарат сумамед.

О.В. Козловська та співавт. (Омськ) присвятили свою роботу особливостям сучасної скарлатини у дітей. Під спостереженням авторів було 412 дітей, що перехворіли на скарлатину. Серед хворих, що спостерігалися, легка форма була у 66,7 %, середньотяжка – у 28,5 % і тяжка – у 5,8 %. Хворі із найтяжчим і середнім ступенем (30,6 %) були госпіталізовані. Частота ускладнень серед дітей, що лікувалися вдома, склала 10,8 %, у стаціонарі – 32,2 %. Серед ускладнень були лімфаденіт (3,9 %), отит (3,2 %), стоматит (2,4 %), синовіїт (0,8 %), нефрит (1,2 %), пневмонії (0,8 %), гострий міокардит був виявлений у 2 дітей. Усі випадки виникнення ускладнень пов'язані з неадекватною антибіотикотерапією і порушеннями режиму госпіталізації.

ЕКГ картування при вивченні стану серця при скарлатині в дітей проведене К.А. Угніч і співавт. (Самара). Авторами кардіальні зміни при скарлатині виявлені в 25,0 % випадків і зумовлені симпатикотонією, у 12,5 % – були відображенням метаболічних порушень, у 7,5 % був виявлений міокардит легкого ступеня, а в 55,0 % випадків патології не виявлено.

Ряд робіт був присвячений різним аспектам проблеми кашлюку.

І.В. Бабаченко та співавт. (Санкт-Петербург) методом доплерографічного дослідження виявили ознаки дисциркуляції в магістральних й мозкових артеріях головного мозку у хворих на кашлюк. Цей метод є інформативним для раннього виявлення і прогнозування кашлюкової енцефалопатії. Найчастіше виявлені зміни відзначалися у дітей раннього віку. Відомо, що саме в пацієнтів цих вікових груп найчастіше реєструються неврологічні ускладнення кашлюку та резидуальні зміни.

За даними Н.М. Головніної та співавт. (Санкт-Петербург), у даний час кашлюк перебігає типово, переважно в середньотяжкій формі, з характерними епідеміологічними рисами. Р.А. Дарджанія і співавт. (Челябінськ) підкреслюють, що тяжкі форми й ускладнення кашлюку характерні для нещеплених дітей перших місяців життя. Кашлюк у вакцинованих дітей перебігав у легких та атипових формах, не потребуючи лікування у стаціонарі. Можливість захворювання на кашлюк дітей перших місяців життя і щеплених вимагає удосконалення методів планової вакцинації кашлюку.

У роботі М.С. Петрової (Москва) аналізуються причини летальності при кашлюку. Проведено клініко-морфологічне зіставлення у 20 хворих на кашлюк, що вмерли за період з 1982 по 2001 рр. Автори дійшли висновку, що вирішальне значення результату кашлюку має ускладнення перебігу (пневмонія), викликане нашаруванням грипу, РС-інфекції, парагрипу, аденовірусного захворювання і ЦМВ-інфекції з наступним приєднанням вторинної бактерійної інфекції.

Робота О.І. Шиленок і співавт. (Нижній Новгород) присвячена діагностиці кашлюку у дітей. Автори відзначають, що в катаральному періоді вона становить великі труднощі, у зв'язку з чим діагноз кашлюку у всіх дітей встановлювався в період спазматичного кашлю. Підкреслено, що дуже ефективним є метод ПЛР-діагностики кашлюку, який у стаціонарі дав позитивні результати в 60 % випадків.

С.О. Царькова (Єкатеринбург) відзначає, що в іноземній літературі останніх років показана роль перенесеного кашлюку як фактора ризику розвитку бронхіальної астми. Автором отримані дані, що підтверджують розвиток бронхіальної гіперреактивності у дітей, хворих на кашлюк. Для її лікування був використаний препарат, що діє на різні фази запалення – фенспірит гідрохлорид (ереспал), що гальмує формування бронхіальної гіперреактивності, яка є основою для формування хронічної бронхо-легеневої патології.

О.В. Цвіркун і співавт. (Москва) присвятили своє повідомлення ліквідації кору в Росії. Автори відзначили, що досягнуті в останні роки результати щодо зниження захворюваності на кір

дозволили Росії включитися в програму ВООЗ з глобальної ліквідації цієї інфекції і розробити національну програму ліквідації кору до 2010 р., для чого зусилля практичної охорони здоров'я повинні бути спрямовані на підтримку високого рівня охоплення щепленнями, активного виявлення хворих на кір з обов'язковим лабораторним підтвердженням діагнозу.

М.В. Бобров і співавт. (Волгоград) вважають анаферон дитячий препаратом вибору для лікування ГРВІ у дітей, а його призначення економічно обґрунтованим і доцільним. Разом з тим, комплексне застосування протівірусних препаратів (анаферон, арбідол) і протизапальних (ереспал) дозволяє істотно підвищити ефективність терапії, особливо з урахуванням раннього поєднаного призначення препаратів.

О.В. Кладова та співавт. (Москва) з успіхом застосовували аерозольний препарат Біопарокс (фюзафунжин) по 4 інгаляції через рот і по 4 інгаляції в кожен носовий хід 4 рази на добу протягом 5 днів. Автори відзначають виражений клінічний сануючий ефект у вигляді нормалізації якісного складу нормальної флори ротоглотки, зниження кількості грибової флори, а також патогенної флори (*S. haemolyticus*).

А.В. Мартюшев-Поклад і співавт. (Москва) вважають, що використання анаферону може запобігти персистуванню вірусу при вірусній інфекції у дітей. За даними авторів, доцільне призначення анаферону для імунореабілітації при хронічних бактерійних інфекціях, а також при грипі і мікст-інфекціях, у тому числі аденовірусній, парогриппозній, риносинцитальній, коронавірусній і мікоплазменій.

О.Н. Хохлова (Курськ) навела дані про позитивний клініко-імунологічний ефект при використанні нормального людського імуноглобуліну для внутрішньовенного введення і віферону в комплексній терапії тяжких форм ГРВІ у дітей раннього віку.

С.Г. Чешик та співавт. (Москва) наводять позитивні результати при використанні альгірему, що є ефективним засобом лікування грипу у дітей віком від 1 до 8 років. Застосування препарату приводило до скорочення тривалості гарячки, катаральних явищ; не відзначалося побічних ефектів, а також змін у гемограмі.

С.С. Шевченко та співавт. (Смоленськ) відзначили, що порівняльне вивчення показників гуморального імунітету при інфекційному токсикозі дітей, хворих на пневмонію та ГРВІ, підтвердило залежність імунологічних змін від ступеня токсикозу і уявлення про токсикоз як неспецифічний симптомокомплекс.

У роботі Б.М. Блохіна та співавт. (Москва) наводяться дані з імунореабілітації з гарним ефектом ІРС-19 та ербідолу у дітей, які часто і тривало хворіють. Ці препарати значно знижують кількість і тривалість епізодів ГРВІ. Ці ж автори представили роботу з ефективності небулайзерної терапії дітей із бронхообструктивним синдромом. Діти одержували терапію беклометалом через небулайзер по 10-15 крапель 3-4 рази/добу. Клінічні симптоми обструктивного синдрому вгамовувались раніше, ніж у контрольній групі.

І.П. Брязгунов (Москва) та Інститут фізіології (Білорусь) висунули концепцію про правомірність виділення тривалого субфебрилітету як самостійної форми порушення терморегуляції. В експериментальних умовах автори довели, що підтримка суб-

фебрильної температури тіла пов'язана насамперед із пригніченням тепловіддачі, а не зі збільшенням теплоутворення. Клінічне й експериментальне вивчення тривалого субфебрилітету дозволило обґрунтувати з позиції теорії системної організації функції в нормі і при патології правомірність виділення субфебрилітету як самостійної форми порушення терморегуляції, що відрізняється за ключовими критеріями від гарячки.

В.Ф. Дьомін і співавт. (Москва) присвятили свою роботу дисбіозу кишечника у дітей, які часто хворіють. Як показали дослідження авторів, у 92 % дітей, що страждають на часті ГРВІ, як правило, спостерігався дисбактеріоз кишечника I-II ступеня. Причому, у 67 % дітей з кишківника висівали такі умовно-патогенні штами, як клебсієли, протей, дріжджоподібні гриби типу *Candida*. Автори зазначають, що визначення у фекаліях дитини секреторного компоненту IgA має великі перспективи в діагностиці ступеня дисбіозу кишківника, правильному підборі лікувальних засобів для його корекції, а також для планування повторних курсів терапії пробіотиками.

О.Ю. Костенко та співавт. (Москва) для реабілітації дітей, які часто хворіють, використовували препарати, широко доступні для населення: грип-хеель – для лікування і профілактики грипу в осіб астеничної конституції, в анамнезі яких є геморагічний синдром; енгістол – у дітей при зниженні клітинного імунітету; траумель С – хворим з порушенням венозного відтоку, схильним до набрякового синдрому, з родовою травмою в анамнезі; вібуркол (ректальні свічки) – дітям емоційним, збудливим, схильним до гіпертермічних та алергічних реакцій, судомного синдрому; еуфорбіум-композитум і люфель (спрей для носа) – при будь-яких видах нежитю, але особливо при вазомоторних ринітах; тартафедрель – при лікуванні кашлю у дітей, схильних до спастичних станів і до сухого кашлю; бронхаліс-хеель – при будь-яких видах кашлю; лімфоміозот (дренажний засіб) – дітям, що страждають на atopічний дерматит з лімфаденопатією, хронічним тонзилітом і алергодерматозами.

А.М. Михайлова і співавт. (Одеса) представили роботу про стан гомеостазу і його корекцію у дітей, які часто хворіють. Обстежено 400 дітей, які часто і тривало хворіють, віком від 1 до 14 років. У всіх хворих в гострому періоді відзначене порушення функціональних можливостей системи кровообігу, що зумовлено підвищенням скорочувальної здатності міокарда і порушенням регуляції тону периферичних судин, розвитком гіперкінетичного типу кардіогемодинаміки. При різних формах ГРВІ у дітей, які часто і тривало хворіють, в гострому періоді недуги розвивається фазовий синдром гіпердинамії. У період видужання функціональні резерви серцево-судинної системи залишаються зниженими, що свідчить про розвиток гіпокінетичного типу гемодинаміки спільно зі спастико-атонічним станом судинного русла.

Г.И. Смирнова (Москва) у своїй роботі рекомендує застосування синупрету в дітей, які часто хворіють, як засіб імунореабілітації, що зменшує ускладнення і загострення вогнищ хронічної інфекції. Синупрет особливо показаний при вираженому кашлі з харкотинням і наявності у хворих синуситу.

О.О. Астапов (Мінськ) присвятив свою роботу діагностиці менінгітів ентеровірусної етіології. Як правило, відзна-

ЮВІЛЕЇ ТА ПОДІЇ

чається гострий початок недуги, перші 2-3 доби в лікворі спостерігається нейтрофільний цитоз, помірний лейкоцитоз і нейтрофілоз у крові, але без вираженого паличкоядерного зсуву. Часте поєднання з герпангіною, міалгією, дисфункцією кишечника, ураженням серця.

С.М. Безроднова та співавт. (Ставрополь) у роботі, присвяченій менінгококовій інфекції (МІ), відзначають періодичність цього захворювання кожні 10-15 років. Автори знайшли чіткий зв'язок спалахів МІ з епідеміями грипу й інших ГРВІ. У міжепідемічний період серед захворілих переважають діти раннього віку (до 80 %). У кожної хворої дитини несприятливий преморбідний фон, патологія в родах, недоношеність, рахіт, різні діатези з частими ГРВІ. Летальність серед дітей віком до 1 року – 15 %. За відсутності екстреної терапії хворі гинуть через 12-36 год.

Э.А. Кашуба і співавт. (Тюмень) провели катamnестичні спостереження дітей, що перенесли МІ 4-7 років тому. У цих дітей поряд із залишковими явищами з боку нервової системи формуються вторинні постінфекційні дисфункції імунної системи, що вимагає тривалого (не менше 5 років) диспансерного спостереження спільно невропатолога й імунолога. А.І. Ольховиков і співавт. (Єкатеринбург) указують, що застосування гіпербаричної оксигенації дозволяє компенсувати порушення окислювально-відновних процесів у ЦНС, поліпшити прогноз захворювання при генералізованих формах МІ і може бути рекомендоване в комплексній терапії тяжких форм нейроінфекцій у дітей.

Л.В. Дубова та співавт. (Краснодар) знайшли, що при гнійних бактерійних менінгітах у дітей достовірно підвищується рівень IgE у сироватці крові порівняно з його рівнем у практично здорових дітей того ж віку. До моменту видужання від менінгококового менінгіту, менінгіту, викликаного клебсієлою, протеєм, грибами роду *C. albicans* рівень IgE нормалізувався.

О.К. Ботвиньєв і співавт. (Москва) присвятили своє повідомлення гнійним менінгітам у немовлят як внутрішньоутробній інфекції. Захворювання у 52 немовлят починалося поступово. Аналіз отриманих даних дає авторам підставу припустити, що інфікування відбулося в перинатальному періоді. Проникненню бактерійної інфекції в кровообіг дитини сприяли запальні зміни слизової носа та глотки при ГРВІ, що, за даними авторів, нерідко супроводжувало початок гнійного менінгіту. Діти виписувалися з пологового будинку практично здоровими, однак потім їх стан поступово погіршувався, з'являлися блідість, мармуровість, ціаноз шкіри, млявість смоктання та зригання.

І.С. Корольова та співавт. (Москва) вивчали етіологічну структуру гнійних бактерійних менінгітів у дітей й дійшли до висновку, що основним збудником гнійних менінгітів у дітей віком до 14 років залишаються менінгококи, гемофільні палички типу В й пневмококи, що сумарно складають 89,2 % усіх розшифрованих випадків гнійних менінгітів. Найбільш уразливою віковою категорією є діти до 5 років, особливо в ранньому віці.

Г.П. Тимошенко і співавт. (Красноярськ) оцінюють клінічний перебіг гнійних менінгітів і роблять висновки, що перебіг менінгітів характеризується тяжкістю і тривалістю. Тільки в 1/3

зі 108 хворих видужання настало через 4 тиж., в інших – на 45-60-й дні. Залишкові явища у вигляді гіпертензійно-гідроцефального синдрому виявлені у 56 % дітей, геміпарез – у 8 %.

Г.Г. Петрова та співавт. (Іркутськ) відзначають, що при гострих кишкових інфекціях (ГКІ) у дітей (сальмонельоз, шигельоз) патологічний сечовий синдром, зміни на УЗД нирок трапляються в 1/5 випадків. Це необхідно враховувати при лікуванні і наступному спостереженні за дітьми з даною патологією.

О.В. Горбачовою та співавт. (Хабаровськ) проаналізована ефективність антибактерійних засобів у 226 дітей із середньотяжкими і тяжкими формами шигельозу. Відзначено низьку ефективність гентаміцину у дітей раннього віку, у дітей старшого віку при середньотяжкій формі шигельозу може використовуватися хлорамфенікол усередину. Препаратами резерву залишаються цефалоспорины III покоління і фторхінолони.

А.М. Ідармачов (Махачкала) знайшов у 87 дітей раннього віку з 2 099 хворих на сальмонельоз (4,3 %) хронічний перебіг недуги, понад 3 міс. Тривалий перебіг хвороби, часте застосування антибіотиків, розвиток дисбактеріозу привели до масивного і багаторазового виділення сальмонел. Хронічний сальмонельоз характеризувався поліорганным ураженням, у тому числі формуванням інфекційно-токсичного міокардиту у 55 хворих, бронхіту, бронхіоліту з емфіземою легень у 32 дітей і пієліту в 26 дітей.

Р.Г. Лавердо і співавт. (Ростов-на-Дону) наводять дані про ефективність використання НАНА кисломолочного в дієто-терапії дітей першого року життя з ГКІ, порівняно зі стандартною молочною сумішшю, тому що ця суміш сприяє швидшому функціональному відновленню травного каналу.

Л.Н. Мазанкова та співавт. (Москва) наводять дані про ПЛР-діагностику ГКІ у дітей. Було обстежено 390 дітей віком від 1 міс. до 14 років. Автори дійшли висновку, що застосування методу ПЛР-діагностики ГКІ у дітей є перспективним і дозволяє значно підвищити відсоток етіологічної розшифровки цих інфекцій.

А.С. Оберт і співавт. (Барнаул) пропонують у комплексному лікуванні дітей, хворих на ГКІ, використовувати ентеросорбенти «Полісорб МП», «Пептидол-ПЕГ» і «Ентеросгель». З огляду на високу сорбційну активність препаратів щодо збудників і їх токсинів, а також результати клінічних спостережень, ці препарати можуть бути альтернативою антибактерійній хіміотерапії при певних формах ГКІ у дітей.

В.О. Петров і співавт. (Волгоград) пропонують біфі-форм у поєднанні зі смектою як засіб етіотропної терапії при гострій інфекційній діареї секреторного типу у дітей будь-якого віку, незалежно від тяжкості ГКІ.

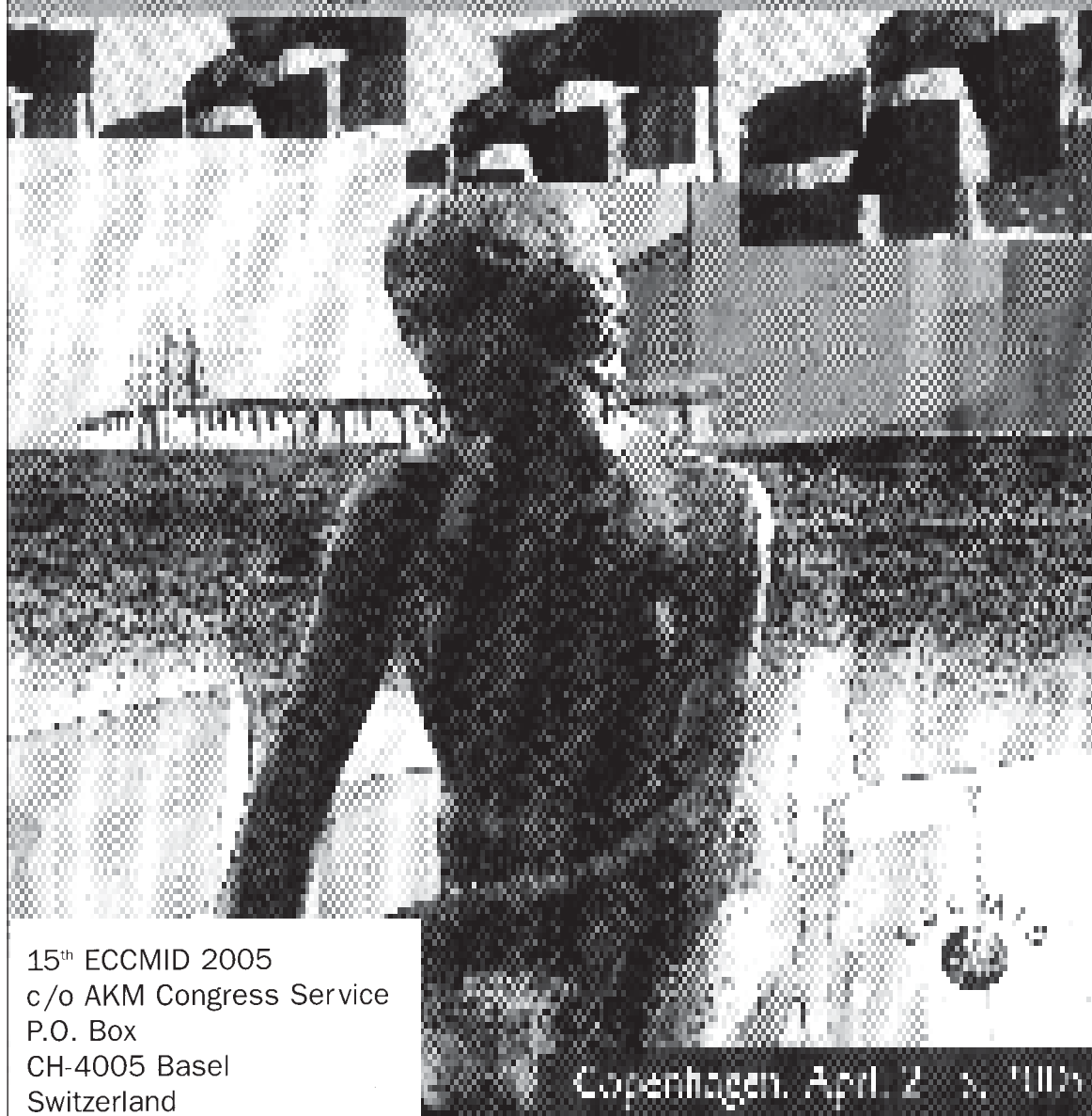
Н.В. Соколова та співавт. (Москва) рекомендують у комплексній терапії ГКІ у дітей харчовий продукт молоко (соеве), що, на відміну від дитячого кефіру, сприяє нормалізації кількісного і якісного складу мікрофлори кишечника. Автори також рекомендують як препарат стартової етіотропної терапії легких і середньотяжких форм ГКІ, незалежно від типу діареї, використання пробіотику біфі-форм, що, на відміну від фуразолідону і гентаміцину, має швидший і яскравіший клінічний і санувальний ефекти.

РЕЦЕНЗІЯ

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

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

2'2004

2'2004

ISSN 1681-2727

Науково-практичний медичний журнал

ISSN 1681-2727

- Хламідійна інфекція
- Вірусні гепатити
- Лептоспіроз
- ТкRCH-інфекції
- Дифтерія
- Шигельоз
- Пріонові хвороби

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

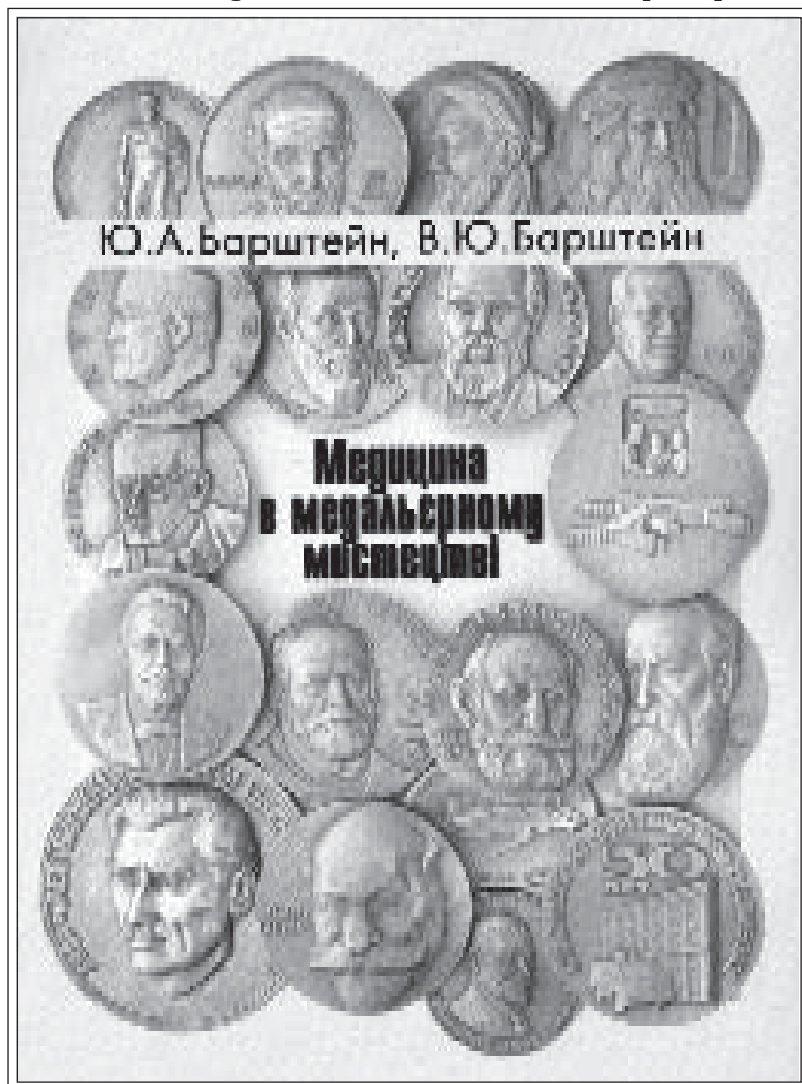
INFECTIOUS DISEASES

2'2004

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.

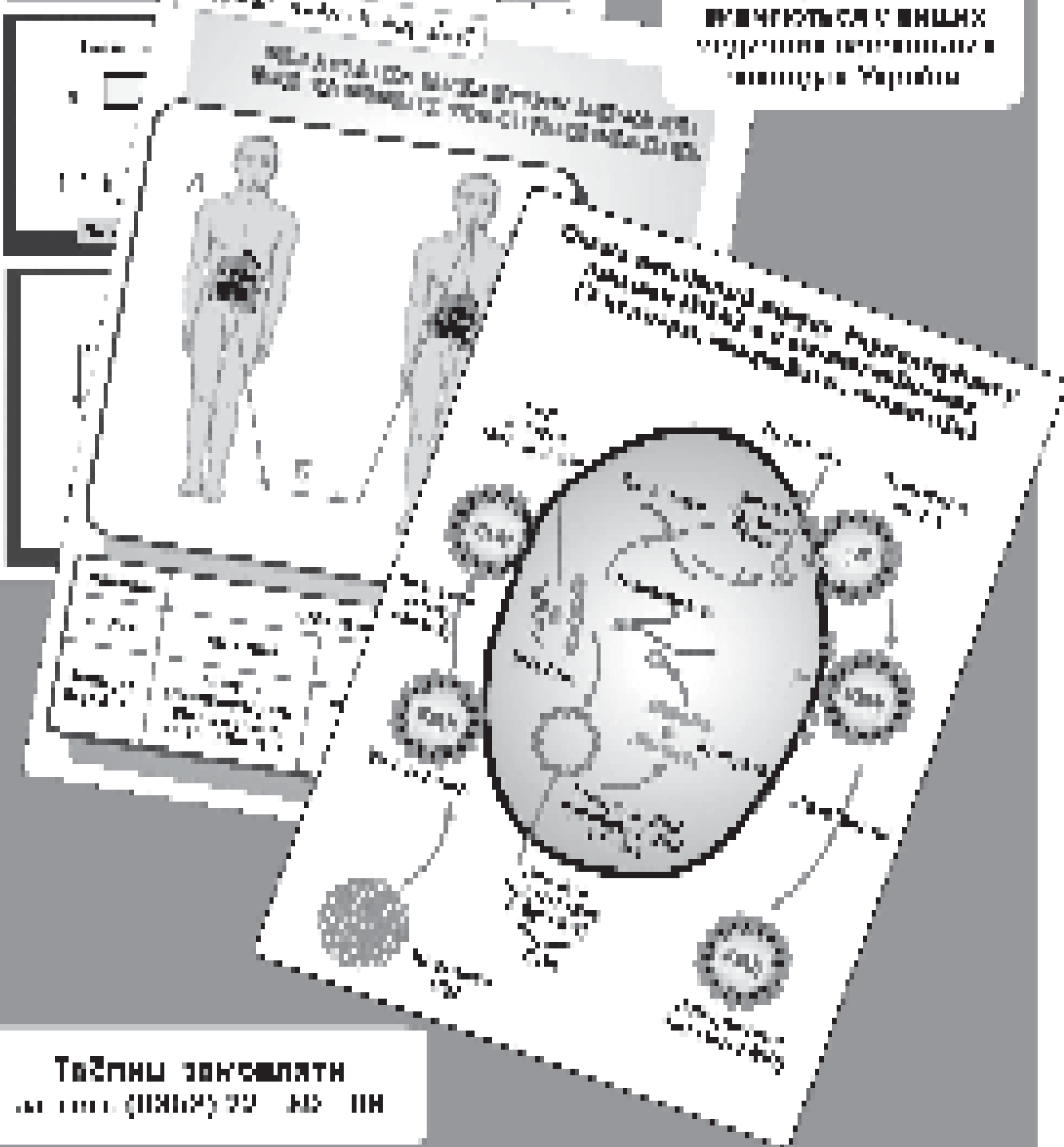
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ



Время

Длина волны

Время



Ученые и инженеры
"Уральского" университета и других
учреждений, работающих в области
информационных технологий
и их применения в
промышленности,
сельском хозяйстве,
транспорте, медицине
и промышленности
используют
результаты своих
исследований в области
информационных технологий
и их применения

Техническое издание
издано (1998) 22 экз. 00