

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. Мошчич,
Г.К. Палій,
О.П. Сельнікова,
І.О. Ситник (заступник головного редактора),
І.С. Сміян,
А.Ф. Фролов,
В.П. Широбоков,
А.М. Щербінська.

Л.С. 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 № 2 від 22.09.2004 р.).

Підписано до друку 26.09.2004 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

- Гафарова М.Т. (Сімферополь)
Сучасні аспекти епідеміології марсельської
гарячки 5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Кононенко В.В., Робак О.П., Рогожин В.О., Гла-
вацький О.Я. (Київ)
Магнітнорезонансна та комп'ютерна томо-
графія головного мозку при герпесвірус-
них енцефалітах 9
- Рандюк Ю.О. (Чернівці)
Ендотоксемія як критерій розвитку аку-
шерських та перинатальних ускладнень у
жінок з безсимптомною HBV-інфекцією 16
- Андрейчин М.А., Рябоконт О.В. (Тернопіль, Запоріжжя)
Вплив шкідливих факторів виробничого і не-
виробничого характеру на субпопуляційний
склад лімфоцитів крові та вміст цитокінів у
хворих на хронічний гепатит С 19
- Андрейчин М.А., Завіднюк Н.Г., Андрейчин Ю.М.
(Тернопіль)
Лікувальна ефективність циклоферону при
вірусних інфекціях 24
- Пришляк О.Я. (Івано-Франківськ)
Уролесан у комплексному лікуванні хворих
на лептоспіроз із супутньою патологією 27
- Васильєва В.А. (Київ)
Реактогенність вакцин дифтерійної групи
в Україні на сучасному етапі 30
- Пипа Л.В., Крамарєв С.О. (Вінниця, Київ)
Загально-адаптивні реакції у дітей з набу-
тим токсоплазмозом 33
- Копча В.С. (Тернопіль)
Особливості реконвалесценції після гос-
трого шигельозу у ВІЛ-інфікованих 40
- Карімов І.З., Аршинов П.С., Лось-Яценко Н.Г., Оди-
нець О.А., Дегтярьова А.О., Кузнєцова Л.Г., Бере-
гова М.В., Мустафаєва А.А. (Сімферополь)
Зміна окисної модифікації білків сироват-
ки крові та ДНК лейкоцитів при гострих
кишкових інфекціях 44
- Тарасюк О.О., Горбань Є.М., Борис В.М., Мажак К.Д.
(Львів, Київ)
Перспективи застосування спіруліни при ту-
беркулозі легень у дітей і підлітків 48

CONTENTS

EDITORIAL

- Hafarova M.T. (Simferopol)
Modern Aspects of Marseilles Fever
Epidemiology

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Kononenko V.V., Robak O.P., Rohozhyn V.O., Hlavatsky
O.Ya. (Kyiv)
Magnetic-Resonance and Computer
Tomography of Brain at Herpes-Viral
Encephalites
- Randyuk Yu.O. (Chernivtsi)
Endotoxemia as a Criterion of Development
of Obstetric and Perinatal Complications in
Women with Symptom-Free HBV-Infection
- Andreychyn M.A., Ryabokon O.V. (Ternopil, Zaporizhzhia)
Influence of Harmful Factors of Industrial and
Non-Productive Character on Subpopulation
Structure of Blood Lymphocytes and Content of
Cytokines at Patients with Chronic Hepatitis C
- Andreychyn M.A., Zavidnyuk N.H., Andreychyn Yu.M.
(Ternopil)
Medical Efficiency of Cycloferon During Viral
Infections
- Pryshlyak O.Ya. (Ivano-Frankivsk)
Urolesan in Complex Treatment of Patients
with Leptospirosis
- Vasylyeva V.A. (Kyiv)
Reactogeneity of Vaccines of Diphtherial
Group in Ukraine Nowadays
- Pyra L.V., Kramariyev S.O. (Vinnytsia, Kyiv)
Generally-Adaptive Reactions in Children with
Acquired Toxoplasmosis
- Kopcha V.S. (Ternopil)
Peculiarities of Reconvalence After Acute
Shigellosis in HIV-Infected Patients
- Karimov I.Z., Arshynov P.S., Los-Yatsetko N.H., Odynets
O.A., Dehtyaryova A.O., Kuznyetsova L.H., Berehova
M.V., Mustafayeva A.A. (Simferopol)
The Change of Oxidative Modification of Blood
Serum Proteins and DNA of Leucocytes at
Acute Intestinal Infections
- Tarasyuk O.O., Horban Ye.M., Borys V.M., Mazhak K.D.
(Lviv, Kyiv)
Perspectives of Spirulina Use in Pulmonary
Tuberculosis in Children and Juveniles

ЗМІСТ

- Гришук Л.А. (Тернопіль)
Результати лікування хворих на вперше
діагностований туберкульоз легень з ос-
теопенічним синдромом 53
- Коваленко С.М., Деміховська О.В., Риженко С.А.,
Радченко О.Г. (Дніпропетровськ)
Досвід використання культури клітин MDCK
для ізоляції вірусів грипу 56
- Дяченко А.Г., Савинова О.М., Липовська В.В., Во-
лянський А.Ю., Кучма І.Ю. (Суми, Харків)
Фактор фертильності (f) ентеробактерій як
епідеміологічний маркер 58
- Хлопась А.А., Ковальчук М.Т., Яковенко М.Я., Магу-
ра Н.Л., Хлопась О.А. (Тернопіль, м. Бережани Тер-
нопільської обл.)
Порівняльний аналіз поінформованості
про СНІД і венеричні хвороби в навчаль-
них закладах 61

ОГЛЯДИ І ЛЕКЦІЇ

- Ребенок Ж.О. (Мінськ, Білорусь)
Септичні захворювання – сепсис: криза
нової концепції 65

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

- Каспрук Н.А., Сокол А.М. (Чернівці)
Випадок періодичної хвороби, діагносто-
ваної на 22-му році перебігу 70
- Грищенко В.І., Пахольчук Т.Н., Бурій А.А., Яма О.В.
(Запоріжжя)
Комплексне лікування дітей, хворих на гострі
кишкові інфекції, із застосуванням силіксу 72
- Мошич О.П., Колосовська Л.О., Цирюк О.І., Бере-
гова Т.В. (Київ)
Дослідження гастропротективних власти-
востей ренорму 75
- Ю.В. Малий (Тернопіль)
Ортопедична профілактика в гострому пе-
ріоді поліомієліту 77

ПОДІЇ

- Івахів О.Л. (Тернопіль)
Конференція інфекціоністів у Тернополі 79

CONTENTS

- Hryshchuk L.A. (Ternopil)
Results of Treatment of Patients with the First
Diagnosed Pulmonary Tuberculosis and
Osteopenic Syndrome
- Kovalenko S.M., Demikhovska O.V., Ryzhenko S.A.,
Radchenko O.H. (Dnipropetrovsk)
Experience of MDCK Cell Culture Usage for
Influenza Viruses Isolating
- Dyachenko A.H., Savinova O.M., Lypovska V.V.,
Volyansky A.Yu., Kuchma I.Yu. (Sumy, Kharkiv)
Enterobacteriae Fertility Factor (F) as
Epidemiological Marker
- Khlopas A.A., Kovalchuk M.T., Yakovenko M.Ya., Mahura
N.L., Khlopas O.A. (Ternopil, Berezhany of Ternopil
Region)
Comparative Analysis of Knowledge About
AIDS and Venereal Disease in Educational
Establishments

REVIEWS AND LECTURES

- Rebenok Zh.O. (Minsk, Bilorus)
Septic Disease – Sepsis: Crisis of New
Conception

BRIEF REPORTS

- Kaspruk N.A., Sokol A.M. (Chernivtsi)
The Case of Periodical Disease, Diagnosed on
the 22-nd Year of its Course
- Hryshchenko V.I., Pakholchuk T.N., Bury A.A., Yama O.V.
(Zaporizhzhia)
Complex Treatment of Children with Acute
Intestinal Infections by Sylix Application
- Moshchych O.P., Kolosovska L.O., Tsyriuk O.I., Berehova
T.V. (Kyiv)
Investigation of Gastroprotective Properties of
Renorm
- Maly Yu.V. (Ternopil)
Orthopaedic Prophylaxis at Acute Period of
Poliomyelitis

EVENTS

- Ivakhiv O.L. (Ternopil)
Conference of Infectionists in Ternopil

© Гафарова М.Т., 2004
УДК 616-036.22+616.53-002+616.91/.93

М.Т. Гафарова

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ МАРСЕЛЬСЬКОЇ ГАРЯЧКИ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Після опису півстоліття тому марсельської гарячки в Севастополі захворюваність знову реєструється вздовж Середземномор'я та Чорноморського узбережжя Криму і набуває ендемічного характеру. В роботі представлені епідеміологічні прояви марсельської гарячки на сучасному етапі. Запропоновано відповідні протиепідемічні заходи.

Всього лише кілька десятиріч тому рикетсіози групи кліщової плямистої гарячки (КПГ) вважались добре вивченими, оскільки були дані основні характеристики біологічних властивостей збудників групи, таксономічні критерії видів, визначені ареали збудників і досить «спокійні» показники захворюваності. Однак в останні роки зростає практичний і теоретичний інтерес до групи КПГ. Це пов'язано зі змінами ареалу поширеності збудників даної групи і виділенням десятків нових штамів рикетсій в різних регіонах Земної кулі, багато з яких претендують на статус самостійного виду в групі [1].

Марсельська гарячка (синоніми: середземноморська кліщова гарячка, марсельський рикетсіоз, туніська висипнотифозна гарячка, собача хвороба, прищоподібна гарячка) – це природно-осередковий рикетсіоз із групи КПГ, збудником якого є *R. conorii*, резервуаром і переносником збудника – собачий кліщ *Rh. sanguineus*. Характеризується наявністю типової клінічної тріади: первинного афекту, збільшених болючих регіонарних лімфатичних вузлів і макуло-папульозного висипу [2].

Вперше хвороба описана в 1910 р. в Тунісі французькими лікарями Conor і Brush, Conor і Hayat. В 1925 р. D. Olmer і Y. Olmer опублікували свої спостереження, зібрані ними з 1923 р. в м. Марселі. Тоді вони вперше висловили припущення, що це захворювання належить до рикетсіозів, а інфекція передається з укусом собачими кліщами. Після цього захворювання отримало свою нову і більш поширену назву – «марсельська гарячка».

На території Кримського півострова, завдяки особливостям клімату та рельєфу, флори і фауни, сформувались різноманітні та унікальні природні біо-



геоценози, в рамках яких склались і активно функціонують природні осередки різних інфекцій, у тому числі марсельської гарячки, які становлять реальну загрозу здоров'ю і життю не тільки окремих людей, але й суспільства в цілому.

Перші 8 випадків марсельської гарячки (МГ) на території колишнього СРСР були виявлені та описані А.Я. Алі-

мовим в 1936 р. в м. Севастополі. Наступні спостереження показали, що захворювання трапляється не тільки в Севастополі, але й в Ялті, Євпаторії, Керчі, Джанкої, Сімферополі [3].

У післявоєнний період марсельська гарячка в Криму ніким не вивчалась, хоча захворюваність серед населення спостерігалась щорічно. З 1958 по 1960 рр. у Севастополі, за пропозицією МОЗ СРСР, було проведено дослід з ліквідації цієї інфекції з використанням протикліщових, ветеринарних заходів і санітарно-освітньої роботи. Після вивчення епідеміологічної ситуації марсельської гарячки в Криму лабораторією епідеміології висипнотифозних інфекцій Інституту епідеміології і мікробіології ім. М.Ф. Гамалії АМН СРСР було розроблено план її ліквідації в Криму.

Перелічені заходи здійснювались спеціальними бригадами дезінсекторів, ветеринарів, створеними при міській СЕС, а також за безпосередньої участі власників собак. Захворювання МГ у районах міста, де проводились заходи, повністю припинились, а в контрольних районах реєструвались лише одиничні випадки.

У результаті регулярних протикліщових заходів протягом більше ніж 40 років реєструвались лише спорадичні випадки захворювання.

З 90-х років, у зв'язку з економічним неблагополуччям і припиненням проведення протикліщових

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

вих і ветеринарних заходів, різко збільшилось число бездомних собак, уражених кліщами, що сприяло активзації старих і виникненню нових осередків у Криму.

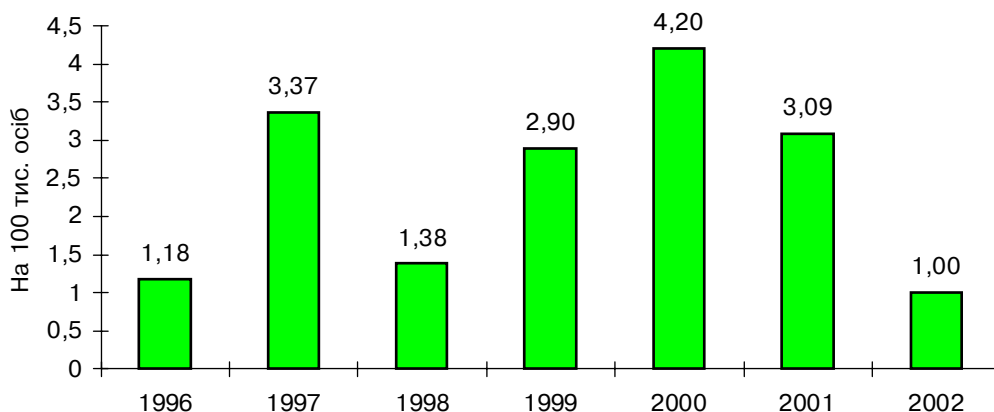
Ендемічність марсельської гарячки пояснюється наявністю в природних і антропогенних осередках спонтанно заражених рикетсіями собачих кліщів *Rh. sanguineus*, які служать переносниками і резервуаром рикетсій марсельської гарячки [4]. Південний собачий кліщ *Rh. sanguineus* належить до іксодових кліщів і широко розповсюджений. В північній півкулі межа його доходить до 45° п.ш., у південній – до 25° п.ш., із заходу на схід – між 110° з.д. і 140° с.д. [5].

Протягом 1952-1964 рр. вивчалась розповсюдженість *Rh. sanguineus* у Криму, кола хазяїв-прогодувачів. До того часу вважалося, що *Rh. sanguineus* поширений лише на вузькій стрічці Кримського узбережжя і в Сімферополі (за даними А.С. Субботника, 1956).

С.М. Кулагін та І.В. Тарасевич в 1959-1960 рр. встановили епідеміологічний зв'язок захворювань з укусами кліщів, контактом захворюєлих із собаками. За місцем звичного заселення собак *Rh. sanguineus* був внутрішньодворовим паразитом. Такі двори вважались ензоотичними осередками марсельської гарячки і, як встановлено зараз, могли існувати тривалий час, нічим себе не проявляючи. Зараженість кліщів в 1959-1960 рр. у Севастополі була визначена шляхом проведення біологічних проб на гвінейських свинках. Паралельно вивчалась епідеміологічна роль собак у передачі збудника марсельської гарячки. З липня 1959 р. по червень 1960 р. було досліджено в РЗК з антигеном із *R. s. norii* сироватки 234 собак, з яких 90 виявились позитивними, що становило 38,4 % і підтверджувало роль собак як резервуара збудника [6].

В липні-серпні 1996 р. в м. Саки АР Крим почалася масова реєстрація хворих з клінікою, яка характеризувалась високою і тривалою гарячкою, міалгією, артралгією, макуло-папульозним висипом. У липні був госпіталізований перший хворий – Б., 61 р., зі схожими клініко-анамнестичними даними (укус кліща, первинний афект у місці укусу, регіонарний лімфаденіт, висока гарячка). Захворювання кваліфікувалось як «гарячка неясної етіології?». Масова госпіталізація хворих продовжувалась з попередніми діагнозами: гарячка неясної етіології, токсико-алергічний висип, ГРВІ, сепсис. Усі хворі жителі м. Саки, що мешкають у приватному секторі, територіально об'єднані між собою одним районом міста (Чепракська балка), в анамнезі – робота і відпочинок на «29 км», де розташовувались городи і дачні ділянки. Враховуючи однотипність клінічних проявів захворювання, а також виявлення сильно закліщованих собак в 19 дворах, де були виявлені хворі, всі обстежувались на рикетсіози (марсельська гарячка, висипний тиф, гарячка Ку), Кримську геморагічну гарячку і лептоспіроз. У результаті серологічних досліджень, проведених в лабораторії особливо небезпечних інфекцій Республіканської СЕС, були отримані позитивні результати з антигеном із *R. sibirica*, згодом позитивні знахідки були підтверджені в лабораторії рикетсіозів Львівського НДІЕГ (керівник – проф. М.Д. Климчук). Титри позитивних сироваток в РЗК були невисокі (1:10-1:160). Призначення хворим антибіотиків тетрациклінового ряду нормалізувало температуру, але період реконвалесценції дещо затягувався, рецидивів не спостерігали.

Захворюваність за аналізований період мала вигляд двохвильової кривої і за 7 років, порівняно з попереднім рівнем, збільшилась більше ніж в 2 рази (мал. 1).



Мал. 1. Захворюваність марсельською гарячкою в Криму (1996-2002 рр.).

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Перший підйом спостерігався в 1996-1997 рр., коли захворюваність досягла 3,37 (на 100 тис. населення), після чого в 1998 р. настав спад (1,38 на 100 тис. населення), але захворюваність не досягла свого початкового рівня. Другий підйом з 2000 р. за своєю інтенсивністю перевищував перший (4,20 на 100 тис. населення), що прогностично свідчить про тенденції до подальшого росту.

Спостерігається певна весняно-літня (з травня по серпень) сезонність захворюваності. Із загального числа зареєстрованих за 1996-2002 рр. захворювань на зиму припадало 0,8 %, на весну – 18,4 %, на літо – 71,9 %, на осінь – 8,9 % випадків.

При уважному аналізі розподілу захворюваності по місяцях року спостерігається 2 піки підйому. Перший підйом відзначається в травні і пояснюється активністю імагінальних форм кліщів, які вийшли із зимової діапаузи і здатні нападати як на основних своїх прогодовувачів – собак, так і на людей. Другий інтенсивніший підйом спостерігається в липні-серпні за рахунок найактивніших і численних німфальних форм кліщів.

Епідеміологічним розслідуванням встановлено, що осередки МГ мали характер «дворових» і «сімейних». У таких осередках при ентомологічному обстеженні кліщі були виявлені не тільки на тваринах, але і в будках, на поверхні землі, фундаменті будинків, якщо собака утримувалась в квартирі – на предметах домашнього побуту, при цьому в усіх зборах з тварин було виявлено *Rh. sanguineus* – собачого кліща. В таких «дворових» осередках серед членів однієї сім'ї реєструвались одиничні випадки маніфестних форм захворювання.

На марсельську гарячку хворіють переважно дорослі – 84,5% від усіх врахованих хворих за 7 років. Хворіють люди всіх вікових груп (мінімальний вік становив 1 рік 8 місяців, а максимальний – 84 роки), але більше 50 % становлять особи віком 40-60 років і старше, в т.ч. люди віком від 40 до 49 років становлять 17,2 %, від 50 до 59 років – 22,3 %, від 60 до 69 років – 19,2 % . Частка дітей в різні роки становить від 10 до 25 % (в середньому 15,6 %). Таким чином, осередки МГ тільки формуються і в майбутньому можна очікувати інтенсивніший підйом захворюваності.

З метою визначення імунного прошарку до антигену з *R. sibirica* в різних адміністративних територіях і, передусім, у неблагополучних районах в 1997-2002 рр. було проведено серологічне дослідження сироваток крові практично здорових людей — донорів крові.

При використанні РЗК із груповим антигеном з *R. sibirica* були виявлені антитіла в усіх вікових групах у більшості адміністративних районів. Відзначена нерівномірність рівня імунного прошарку в різних районах півострова, а також невідповідність його з офіційно зареєстрованою захворюваністю. В ендемічних районах (Чорноморський, Сакський райони, м. Євпаторія, Керч) рівень імунного прошарку коливався від 0,8 до 4,4 %. А в районах, де раніше захворюваність мала спорадичний характер (Ленінський, Бахчисарайський, Сімферопольський райони, м. Феодосія, Судак, Ялта) або не реєструвалась (Білогірський, Джанкойський, Красноперекопський, Роздольненський райони), рівень імунного прошарку був високим і коливався від 1,9 до 8,8 %. Отримані результати свідчать про те, що у багатьох людей МГ перебігає в безсимптомній, атиповій формі і важко діагностується. Можливо, істинна захворюваність набагато вища від офіційно зареєстрованої.

Таким чином, можна зробити висновок, що на півострові сформувався могутній епідемічний потенціал, при реалізації якого можна очікувати не тільки підйому захворюваності, формування нових антропогенних осередків, але й поширення захворюваності з прибережних районів усередину Криму.

Результати проведених досліджень, несприятлива епідеміологічна ситуація (ріст захворюваності, втягнення в епідемічний процес дітей, напружена акарологічна ситуація, виявлення великого числа інфікованих кліщів) дозволили нам провести районування території Криму за ступенем ризику зараження для людей.

При аналізі районування були використані дані про захворюваність на адміністративних територіях, прояви епідемічного процесу, наявність специфічних антитіл у населення, рівень зараженості кліщів на цих територіях.

Зроблено такі висновки та пропозиції:

1. Потенційно небезпечні території характеризуються відсутністю офіційно зареєстрованої захворюваності, рівень імунного прошарку у населення до *R. sibirica* становив від 1,5 до 6,9 %, встановлена зараженість кліщів, що свідчить про циркуляцію збудника на цій території. Ймовірно, такі захворювання перебігають у маломаніфестних та атипових формах і не реєструються. В такому районі необхідно підвищити діагностичну настороженість лікарів на раннє виявлення за-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

хворювань з використанням серологічних тестів. Територіальним СЕС необхідно проводити тривале епідеміологічне спостереження за таким районом (вивчення акарологічної ситуації та імунної структури населення), а також необхідне посилення санітарно-освітньої роботи серед населення.

2. Гіпоендемичні території характеризуються спорадичною захворюваністю, з рівнем імунного прошарку від 0,8 до 2,8 %. За такими районами необхідно встановити довготривале спостереження з контролем за акарологічною ситуацією і вивченням їх зараженості з прогностичною метою.

3. Ендемічні території з потенційно високим ризиком зараження характеризуються спорадичною захворюваністю, але з високим рівнем імунного прошарку від 4,6 до 8,8 %. Це свідчить про те, що істинна захворюваність на такій території вища від офіційно зареєстрованої, а значна зараженість кліщів – про потенційно високий ризик зараження. В зазначених районах з урахуванням їх широкого рекреаційного використання необхідно підсилити епідеміологічний нагляд, а також підвищити настороженість лікарів: широке використання серологічних тестів і клініко-епідеміологічних критеріїв, особливо в складних клінічних випадках.

4. Гіперендемичні території характеризуються високою захворюваністю, в окремі роки – спалахами захворюваності, щорічною реєстрацією випадків захворювань у нових населених пунктах, високим рівнем імунного прошарку від 1,8 до 4,8 % та значною зараженістю кліщів. На таких територіях СЕС необхідно удосконалювати систему моніторингу за осередками та підсилити проти-епідемічні (протикліщові й ветеринарні) заходи, підвищувати діагностичну настороженість лікарів,

спрямовану на раннє виявлення хворих з обов'язковим серологічним обстеженням і за необхідності – госпіталізацією.

Література

1. Макарова В.А., Тарасевич И.В. Предварительные результаты изучения заболеваний группы клещевой пятнистой лихорадки и клещей в Астраханской области // Вопросы риккетсиологии. – М., 1989. – С. 75-77.
2. Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. – М.: Медицина, 1972. – С. 264-278.
3. Андреев М.Ф. Клинические и эпидемиологические наблюдения над марсельской сыпной лихорадкой // Клин. медицина. – 1941. – Т. 19. – С. 80-88.
4. Лейбман А.Л., Ключкина Е.А. Распространение клещей *Rh. sanguineus* в Крыму и заболевание людей марсельской лихорадкой // Зоологический журнал. – 1962. – Т. XLI, № 8. – С. 1162-1165.
5. Ключкина Е.А. Распространение и биология клеща *Rh. sanguineus* Latr. в Крыму // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1968. – № 1. – С. 46-50.
6. Пакшин М.Ф., Пестенко В.И. К эпидемиологии марсельской лихорадки в Крыму и о путях ее ликвидации // Журн. микробиол. – 1960. – № 9. – С. 61-64.

MEKERN ASPECTS OF MARSEILLES FEVER EPIDEMIOLOGY

M.T. Hafarova

SUMMARY. After half a century of Marseilles fever description in Sevastopol, morbidity is registered again along the Crimean coast of the Black Sea and Mediterranean and acquires an endemic character. Epidemiologic manifestations of Marseilles fever on the modern stage are presented in the work.

© Кононенко В.В., Робак О.П., Рогожин В.О., Главацький О.Я., 2004
УДК 616.831-002:616.98:578.823.11-073.756.8

В.В. Кононенко, О.П. Робак, В.О. Рогожин, О.Я. Главацький

МАГНІТНОРЕЗОНАНСНА ТА КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ЕНЦЕФАЛІТАХ

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України,
Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова АМН України, Центр «Здоров'я людей похилого віку»
АМН України, м. Київ

Проаналізовано 112 комп'ютерних і 326 магнітно-резонансних томограм головного й спинного мозку у хворих на енцефаліт і/чи мієліт, спричинених герпесвірусами: вірусом простого герпесу, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барр і вірусом оперізувального герпесу. Показано, що магнітно-резонансна (МРТ) має переваги перед комп'ютерною томографією (КТ), особливо в перші дні хвороби; відсутність змін на КТ і МРТ за наявності переконливих клініко-лабораторних й вірусологічних даних не повинна виключати імовірності герпесвірусного ураження ЦНС. Можливі різні варіанти змін речовини мозку та його оболонок: зміни гострого періоду – вогнища запального характеру, в т.ч. з геморагічним компонентом у них, набряк мозку, потовщення оболонок, а також резидуальні зміни – утворення кіст, гідроцефалія, поренцефалія, атрофія речовини мозку, кальцифікати. Описано зміни, характерні для окремих герпесвірусів, при їх потенційній топічній політропності.

Вірусні енцефаліти складають 20-30 % інфекційних уражень центральної нервової системи. Відома етіологічна роль у розвитку вогнищевих спорадичних енцефалітів представників родини герпесвірусів: вірусу простого герпесу (HSV), цитомегаловірусу (CMV), вірусу Епштейна-Барр (EBV) та вірусу варіцелла-зостер (VZV). Герпесвірусні енцефаліти (ГЕ) набувають у наш час значної актуальності внаслідок зростання захворюваності, високої летальності та інвалідизації, необхідності призначення специфічних етіотропних препаратів – нуклеозидів [1, 2].

За даними літератури, точність КТ діагностики HSV-енцефаліту складає 88 % [С.Б. Вавилов, Г.Я. Левина, 1986]. Значна частка негативних результатів КТ-досліджень припадає на 1-й тиждень захворювання. Морфологічним субстратом HSV-енцефаліту є колікваційний некроз мозкової ткани-

ни, нерідко багатовогнищевий, який розвивається на тлі значного набряку-набухання головного мозку (ННГМ) [3]. У хворих на HSV-енцефаліт при магнітно-резонансній томографії (МРТ) виявляються ознаки некротичного енцефаліту, з локалізацією в скроневих частках, особливо типово – у поперековій звивині та очноямкових поверхнях лобових часток. З цих зон подальше розповсюдження може йти на острівкову кору, вздовж склепіння та на потиличну частку [2, 4]. Вогнища часто симетричні. Підкіркові ядра до процесу не залучаються, але він може поширюватись донизу на стовбур, а також на V та VIII пари черепних нервів. На T₂-зважених томограмах можна бачити ділянки підвищеного сигналу без чітких меж, іноді з мікрокрововиливами. Вогнища добре підсилюються гадолінієм. Наслідком перенесеного HSV-енцефаліту є локальна атрофія мозкової речовини. При менінгоенцефаліті (МЕ) можливе потовщення мозкових оболонок [5-7].

При CMV-енцефаліті можна виявити дифузні гіперінтенсивні ділянки в підкірковій білій речовині з переходом на кору. Ураження нерідко двобічні, симетричні. CMV-енцефаліт, особливо в перинатальному періоді, може призводити до поренцефалії та гідроцефалії; в перивентрикулярній білій речовині при КТ виявляються кальцифікати [5, 8].

При МЕ, викликаному VZV, на МРТ-знімках, зважених по T₂, виявляються множинні незначно гіперінтенсивні вогнища в корі півкуль великого мозку. Але можливе дифузне ураження всієї мозкової речовини [5].

У хворих на EBV-енцефаліт МРТ-прояви неспецифічні [5].

Деякі окремі КТ і МРТ-дані при ГЕ висвітлювались нами і раніше [3, 9-12], але комплексної оцінки на численному матеріалі не проводилось.

Мета роботи – встановити особливості нейро-рентгенологічних (МРТ і КТ) проявів ураження го-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лового та спинного мозку у хворих на герпесвірусні енцефаліти, енцефаломієліти та мієліти залежно від їх етіології та динаміку цих змін.

Матеріали і методи

КТ головного мозку проводили на апараті CPT-1010, MPT – на апараті *MAGNETOM Vision*; оцінювали також знімки, зроблені на іншій апаратурі деяких медичних закладів України. Обстежено з використанням нейровізуальних методик 250 хворих на ГЕ з різним перебігом хвороби (гострим, хронічним, рецидивним); більшість хворих обстежена в динаміці. Етіологію захворювання встановлювали на підставі серологічних (виявлення специфічних антитіл IgG та IgM) і вірусологічних (визначення ДНК герпесвірусів в полімеразній ланцюговій реакції – ПЛР) досліджень крові та спинномозкової рідини (СМР).

Всього проаналізовано 112 КТ та 326 MPT-знімків. 48 хворим проводились КТ і MPT головного мозку одночасно.

Результати досліджень та їх обговорення

У 50 хворих на HSV-енцефаліт проведено КТ головного мозку, в т.ч. у 13 – в динаміці, в різні періоди хвороби: на 1-му, 2-4-му тижні та 1-4-му місяці хвороби. Протягом 1-го тижня виявлено розширення міжпівкульної щілини та підболоноккових просторів у лобових частках без вогнищевих змін щільності тканини мозку; в одного хворого погано диференціювався четвертий шлуночок, чітко не визначалась чотиригорбикова цистерна. Виявлені зміни в гострому періоді енцефаліту при КТ вказували на переважання набряку-набухання головного мозку. На 2-4-му тижні та 3-му місяці HSV-енцефаліту в мозковій речовині виявлені вогнища зниженої щільності (гіподенсивні), розміри яких коливались від 2,5 до 5 см у діаметрі. Іноді одночасно спостерігали декілька вогнищ, наприклад – три вогнища зниженої щільності з локалізацією в лівій скронево-тім'яній, правій лобовій та потиличній частках. Поряд з цим, на КТ визначалось розширення третього та бічних шлуночків, підпаутинних просторів. У випадках проведення КТ через кілька місяців від початку хвороби знайдені вапняні кальцифікати діаметром до 3 см, а також асиметрична гідроцефалія бічних шлуночків, кортикальна атрофія.

Наявність повітря в порожнині черепа при КТ, виявлена у двох хворих в перші дні захворювання, може мати два пояснення: надходження повітря під час спинномозкової пункції (СМП) та крізь пошкоджену решітчасту кістку (в одного хворого КТ була проведена до СМП). Очевидно, останній випадок пояснює можливий шлях проникнення HSV у головний мозок.

Наводимо приклади томограм у хворих на HSV-енцефаліт.

Приклад 1-й. КТ (1-й день хвороби – д.х.): значне скупчення повітря, більше зліва, мозкова речовина – без змін. MPT (4-й д.х.): у скронево-підкірковій ділянці зліва (Ø 1 см) та праворуч (Ø 0,7 см) два хмароподібної форми вогнища демієлінізації. Помірне розширення нижніх рогів бічних шлуночків. Розширені підпаутинні простори. MPT (45-й д.х.): шлуночкова система з тенденцією до розширення. Помірне розширення борозен підпаутинного конвексального простору. В паравентрикулярних відділах, більше зліва, визначаються елементи кістозної демієлінізації підвищеної інтенсивності на T_2 – зважених зображеннях.

Приклад 2-й. КТ (5-й д.х.): у правій задньотім'яній ділянці кістозне об'ємне утворення діаметром 2,5 см, із зоною набряку до 1 см. Тіло правого бічного шлуночка здавлене (післяопераційний діагноз – запалення).

Приклад 3-й. КТ (7-й д.х.): без патологічних змін. MPT (9-й д.х.): у ділянці плаща, ніжки мозку зліва, в білій речовині обох гемісфер великого мозку вогнища енцефаліту Ø 0,4-1,7 см.

Приклад 4-й. КТ (3-й тиж. хвороби): у скронево-задньо-лобовій ділянці зліва парасагітально гіподенсивне вогнище (19-22 од. щільності) діаметром 4-5 см, лівий шлуночок здавлений.

Приклад 5-й. КТ (4-й тиж. хвороби): в правій лобно-підкірковій ділянці, в правій задньо-скроневої та в правій задньо-лобній ділянках парасагітально – гіподенсивні вогнища (від 18 до 25 од. щільності) діаметром до 3 см кожне, без ознак об'ємної дії. MPT (6 міс. хвороби): на T_2 -зважених зображеннях високоінтенсивні дрібні вогнища в білій речовині, 0,2-0,1 см. В скронево-лобно-тім'яній ділянці праворуч – хмароподібне вогнище підвищеної інтенсивності 8,4 x 2,2 см (ішемічного типу).

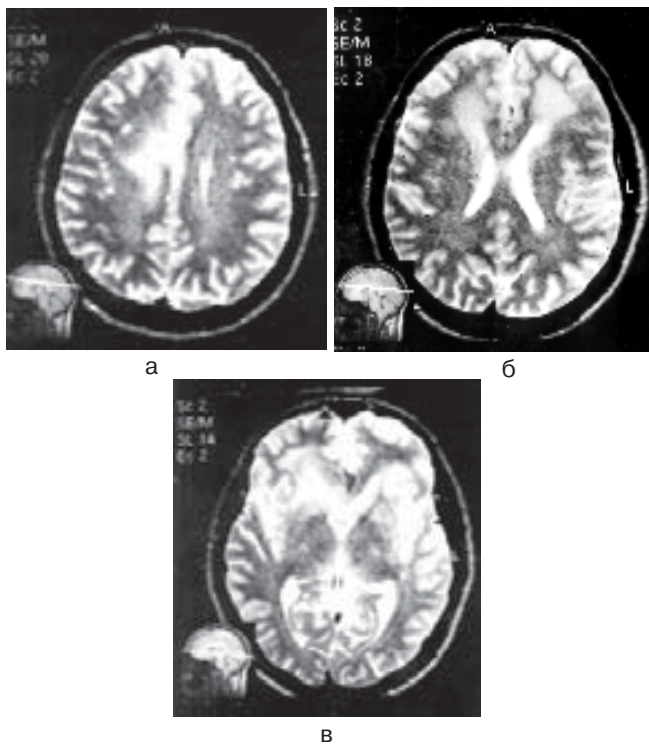
Приклад 6-й. Хвора С., 53 роки, 7.12.00 р. гостро виникли загальна слабкість, зниження зору, парез мимічної мускулатури. Проходила лікування в районній лікарні, де після MPT головного мозку (на 4-й д.х.) у вентральних відділах довгастого мозку, в правій половині мосту на рівні VII, VIII пари черепних нервів і в правій ніжці мозку визначаються гіперінтенсивні на T_2 -зважених зображеннях вогнища з нечіткими контурами від 4 до 11 мм – запального походження (мал. 1). У крові та СМР знайдені в діагностичних титрах антитіла до HSV-1, встановлено діагноз стовбурового енцефаліту герпетичної етіології.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. МРТ стовбуру мозку. Хвора С., 53 р. Діагноз: гострий HSV-енцефаліт з переважним ураженням стовбуру мозку. 4-й день хвороби. T_2 -зважене зображення, поперековий зріз. Зліва дорсально – вогнище гіперінтенсивного сигналу.

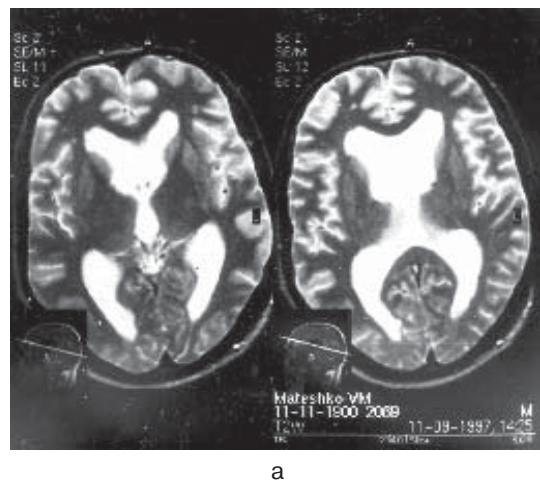
Приклад 7-й. МРТ (2-й тиж. хвороби): хворий Л., 48 р. – найбільш типові зміни (мал. 2а, б, в).



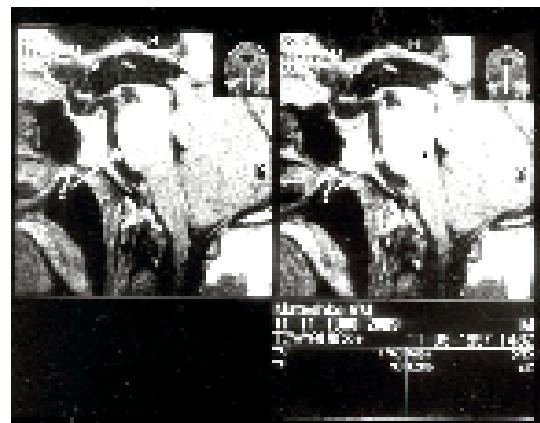
Мал. 2. МРТ головного мозку. Хворий Л., 48 р. Діагноз: гострий HSV-паненцефаліт із психоорганічним, стовбуровим синдромами, тетраплегія, афазія, ННГМ. 2-й тиж. хвороби. T_2 -зважені зображення, поперекові томограми: а – у правій тім'яній ділянці субкортикально гіперінтенсивне вогнище з геморагічним просочуванням в центрі; б – у лобових ділянках великі зони гіперінтенсивного сигналу, які охоплюють практично всю білу речовину лобових часток; в – великі вогнища гіперінтенсивного сигналу в очноямкових поверхнях лобових часток.

Приклад 8-й. МРТ (2-й тиж. хвороби): спинний мозок не потовщений, контури його розмиті, спостерігається підвищення інтенсивності сигналу на T_2 -зважених зображеннях на рівні Th_{5-9} хребців. Після введення контрасту зміни сигналу на T_1 -зважених зображеннях не відмічено (діагноз мієліт). Через 6 тиж. МРТ-картина не змінилась.

Приклад 9-й. МРТ (7-й тиж. хвороби): бічні та третій шлуночки значно розширені, четвертий – без змін; можлива оклюзія на рівні водопроводу мозку (мал. 3а, 3б).



а



б

Мал. 3. МРТ головного мозку. Хворий М., 46 р. Діагноз: гострий HSV-енцефаліт з геморагічним компонентом, кірковий, стовбуровий синдроми, ННГМ. 7-й тиж. хвороби: а – T_2 -зважене зображення, поперековий зріз. Розширення бічних і третього шлуночків мозку; дрібні гіперінтенсивні вогнища в лобових частках; б – T_2 -зважене зображення, серединний сагітальний зріз. Набряк стовбуру мозку, підозра на лікворний блок.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Приклад 10-й. МРТ – виражений атрофічний процес. У довгастому мозку та ніжках мозку – поодинокі гіперінтенсивні вогнища на T_2 -зважених зображеннях круглястої форми, діаметром 2 мм кожний, без мас-ефекту (рецидивний перебіг ГЕ).

Приклад 11-й. В підкіркових ділянках з обох сторін, латерально від внутрішніх капсул визначаються вогнища лакунарних інфільтратів діаметром 1,2 см кожний. Ідентичне вогнище лакунарного інфільтрату діаметром 1,3 см – у корі середньо-лобової ділянки. Тіла бічних шлуночків розширені.

Приклад 12-й. У скроневій частці зліва арахноїдальна кіста 3,7 x 3 см. Виражена атрофія головного мозку.

Приклад 13-й. МРТ (5-й міс. хвороби): в білій речовині паравентрикулярно, більше латерально від передніх рогів бічних шлуночків, а також парасагітально – вогнища підвищеного сигналу на T_2 -зважених зображеннях і зниженого на T_1 -зважених зображеннях, полігональної форми розмірами від 0,3 до 1,2-1,4 см з досить чіткими контурами. Поодинокі вогнища у мозолистому тілі (його променистості). Локальне розширення субарахноїдальних просторів у задніх відділах лівої лобової частки (1,1-1,3 см).

Приклад 14-й. МРТ (2 роки після ГЕ): ліві півкулі великого мозку та мозочку із залученням лівої ніжки стовбуру, лівої скроневої частки, паравентрикулярно також дрібне вогнище підвищеного МР сигналу на T_2 -зважених зображеннях.

Приклад 15-й. МРТ спинного мозку: кісти спинного мозку на рівні хребців Th_4-L_2 (хворого прооперовано).

Приклад 16-й. МРТ спинного мозку: мієліт на рівні Th_2-Th_8 хребців (клінічний діагноз – синдром БАС).

Приклад 17-й. Внутрішня квад্রивентрикулярна гідроцефалія – призвела до операції шунтування.

Приклади 18-й та 19-й. У 2 хворих з підтвердженням HSV-етіології хвороби методом ПЛР в СМР (знайдено ДНК вірусів) результати МРТ головного мозку трактувались як лейкоенцефаліт Шильдера.

Приклад 20-й. Підвищення сигналу в ділянках субдуральних оболонок було доказом субарахноїдального крововиливу при HSV-енцефаліті.

Після одужання від HSV-енцефаліту через півроку та більше (до кількох років) при МРТ-дослідженнях у частини хворих визначались кісти різної локалізації (лобової, скроневої часток з обох сторін одночасно, мозочка, паравентрикулярно, ніжки мозку, надгіпофізарної ділянки), розмірів, кількості (частіше – поодинокі, але часом до декількох). Як наслідок перенесеного HSV-

енцефаліту у деяких хворих погано диференціювались конвексимальні підпаутинні простори.

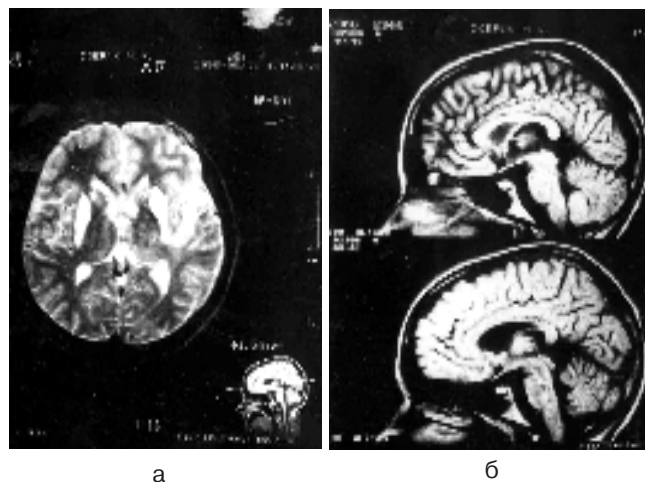
Без суттєвих змін було 18 КТ (36 %) і 25 % МРТ знімків.

Результати МРТ (18) та КТ (10) головного мозку у хворих на CMV-енцефаліт вказували на наявність гострих запально-некротичних змін поряд із сформованими органічними дефектами (гідроцефалія, поренцефалія). Найбільш типовими були зміни у паравентрикулярних ділянках (6) – від поодиноких вогнищ невеликих розмірів до симетричних «пластинок» розмірами 3,5 x 2,5 x 0,8 см (мал. 4а). Вогнища розташовувались у білій речовині лобових, тім'яних, скроневої часток мозку та мозочку і, навіть, у надгіпофізарній ділянці. У 3 хворих вогнищевих змін у головному мозку не виявлено, проте спостерігались розширення лікворних просторів як атрофічні явища (мал. 4б).

Наводимо приклади томограм у хворих на CMV-енцефаліт.

У одного хворого на КТ головного мозку в гострому періоді хвороби було верифіковано геморагічний характер запального процесу – геморагічний енцефаліт.

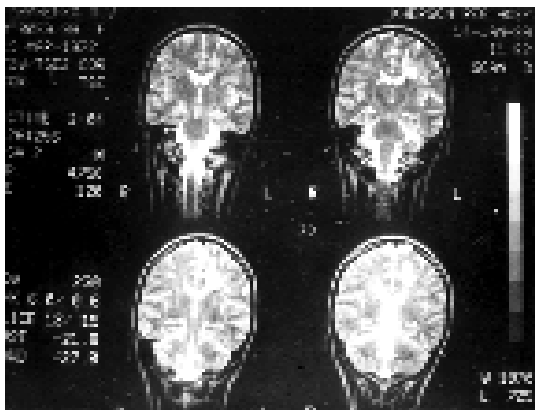
Хворий 2-й. МРТ (4-й д/х): інтрацеребрально в правій скроневій частці неправильної форми



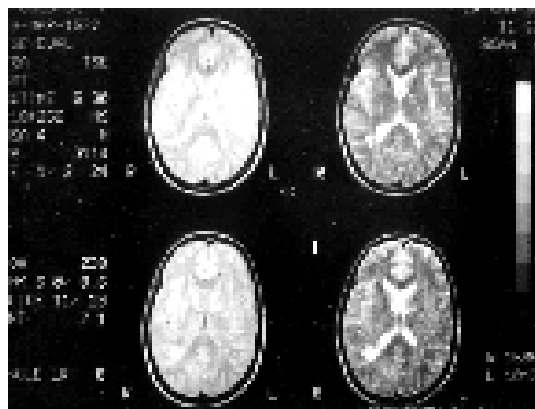
Мал. 4. МРТ головного мозку. Хвора Д., 15 р. Діагноз: гострий CMV-енцефаліт з психоорганічним синдромом, тетраплегія, афазія. 3-й тиждень хвороби: а – T_2 -зважене зображення, поперековий зріз. Чисельні дрібні гіперінтенсивні вогнища в лобово-тім'яно-скроневоїх відділах; паравентрикулярно з обох боків плоскі вогнища 3,5 x 2,5 x 0,8 см; б – T_2 -зважене зображення, парасагітальна томограма. Атрофічні зміни речовини мозку, розширення субарахноїдальних конвексимальних просторів.

ізолюване вогнище гіперінтенсивне в T_2 -зваженому зображенні розмірами 2,5 x 3,5 x 2,8 см. У білій речовині півкуль головного мозку гіперехогенні вогнища також гіперінтенсивні в T_2 -зваженому зображенні, розмірами від 0,3 до 2,0 см в діаметрі. Правий бічний шлуночок здавлений, серединні структури незначно зміщені вліво.

Хворий 3-й. МРТ. (5-й д.х.) (мал. 5а, 5б), КТ з в/в підсиленням (11-й д.х.): конвексимальна кора у стані гіперемії; у правій задньо-тім'яній ділянці та лівій середньо-лобовій ділянці парасагітально на фоні



а



б

Мал. 5. МРТ головного мозку. Хвора Т., 26 р. Діагноз: гострий CMV-енцефаліт з бульбарним, кірковим синдромом, тетрапарез, ННГМ, кома. 5-й д. х.; а – T_2 -зважене зображення, корональний зріз. У правій задньо-тім'яній та лівій середньо-лобовій ділянках множинні гіперінтенсивні вогнища в білій речовині мозку, з перифокальною зоною набряку та підозрою на геморагічне просочування зліва; б – T_2 -зважене зображення, поперековий зріз. У ділянці задніх рогів бічних шлуночків великі гіперінтенсивні вогнища, паравентрикулярно з обох боків численні дрібні гіперінтенсивні вогнища.

набряку білої речовини невеликі вогнища ущільнення діаметром 0,5-0,7 см з ознаками геморагічного інфарктування. МРТ (8-й міс.): паравентрикулярно множинні вогнища гіперінтенсивні в T_2 -зваженому зображенні, діаметром до 2-4 мм, які скупчені у правійтім'яній ділянці та в ділянці правого заднього рогу, поренцефалія, зовнішня гідроцефалія.

Хворий 4-й. МРТ (1-й тиж.): у білій речовині мозку перивентрикулярно та в мозолистому тілі – різнокаліберні вогнища демієлінізації. В потиличній ділянці ліворуч паратригонально визначаються гіперінтенсивні вогнища 21 x 27 мм з деструкцією у центрі («вірусна? ішемічна?»). Позаду воронки гіпофізу у цистернальній ділянці визначається утворення 13 x 7 x 10 мм з елементами підгострої кровотечі (аневризма?). КТ (2-й тиж.): вірогідно – специфічні гранульоми.

Хворий 5-й. МРТ (2-3-й тиж.): в обох півкулях великого мозку в білій речовині численні, розповсюджені, переважно 1,5-2 см, круглої форми вогнища без перифокальної реакції та значних ознак об'ємної дії. Підпавутинні простори погано диференціюються. Після внутрішньовенного контрастування на периферії визначаються кільцеподібні посилення шириною до 3 мм. При КТ: диференціюються лише 3 найбільших вогнища, які не реагують на введення контрасту.

Хворий 6-й. МРТ (3-й міс.): численні великі до 2,5 см вогнища в білій речовині головного мозку, в т.ч. паравентрикулярно.

Хворий 7-й. МРТ (3-й міс.): численні вогнища з нечіткими контурами в підкірці, ніжках мозку, лівій внутрішній капсулі.

При рецидивах CMV-енцефаліту на МРТ головного мозку визначались нові вогнища ураження речовини мозку різних розмірів, як правило – іншої локалізації, але подібні за характеристиками: гіперінтенсивні в T_2 -зважених зображеннях.

Після одужання від CMV-енцефаліту через рік і більше (до кількох років) при МРТ-дослідженнях у частини хворих визначались атрофічні явища, розширення конвексимальних підпавутинних просторів, залишались надовго вогнища, розташовані паравентрикулярно (в одному випадку так звані «кільця Вінцета»), формувались кісти різної локалізації (скроневих часток, паравентрикулярно, ніжки мозку). Доведена можливість формування після CMV-енцефаліту внутрішньої квадрикулярної гідроцефалії, яка призвела у двох хворих до операції шунтування.

Без змін було 70,0 % КТ- та 16,6 % МРТ-досліджень.

МРТ головного мозку проведено 9 хворим на EBV-енцефаліт та спинного мозку – одному хво-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рому на EBV-мієліт. В чотирьох випадках у речовині головного мозку знайдені зміни у вигляді невеликих (від 1 до 3 мм) поодиноких симетрично розташованих вогнищ (в ділянці семіовальних центрів – 1 хвора, в тім'яних частках – 1, паравентрикулярно – 1, по одному вогнищу в обох півкулях мозочку – 1), злегка або гіперінтенсивних на T_2 -зважених зображеннях, які не диференціювались на T_1W_1 . В одному випадку визначались помірні атрофічні зміни речовини мозку. За висновками нейрорентгенологів, слід було виключити вірусний енцефаліт. В інших 5 хворих змін з боку речовини мозку та лікворних просторів знайдено не було.

Наводимо приклади томограм у хворих на EBV-енцефаліт.

Пацієнт 1-й. КТ проведено в хворого з хронічним перебігом енцефаліту: зліва в ділянці базальних гангліїв діаметром 0,3-0,4 см гіподенсивні вогнища (+11+18 од. щільності).

Пацієнт 2-й. МРТ (2-3-й міс.): дрібні гіперінтенсивні на T_2 -зважених зображеннях поодинокі вогнища субкортикально в лобово-тім'яних ділянках.

Пацієнт 3-й. МРТ (підгострий перебіг – 6 міс.): на T_2 -зважених зображеннях паравентрикулярно та конвексимально дрібнокістозні гіперінтенсивні вогнища (етіологія енцефаліту змішана EBV+CMV).

Пацієнт 4-й. МРТ (рецидив): виявлені нові вогнища в гемісферах мозочка (етіологія змішана EBV+CMV).

Без змін було 50,0 % МРТ знімків.

МРТ головного мозку проведено 4 хворим на VZV-енцефаліт. В одному випадку визначались поодинокі гіперінтенсивні на T_2 -зважених зображеннях вогнища в ділянках, симетрично розташованих ближче до кори великого мозку. В іншого хворого через 3 міс. після гострої VZV-інфекції верифікована внутрішня гідроцефалія, яка потребувала оперативного втручання – шунтування. В інших двох хворих змін на МРТ головного мозку виявлено не було.

У поодиноких випадках, коли МРТ головного мозку проводилась в перші дні хвороби, незалежно від етіології енцефаліту, після внутрішньовенного контрастування визначалось геморагічне просочування.

Ми спостерігали хворих з ураженням ЦНС одночасно двома герпесвірусами (підтвердженими виявленням ДНК в СМР методом ПЛР) у таких комбінаціях: HSV-1+HSV-2; HSV+CMV; CMV+EBV, HSV+EBV. Не виключаємо можливості інших поєднань герпесвірусів як етіологічних чинників уражень ЦНС.

Спостереження: у хворій Д., 54 років, протягом останніх 6 років з'явилися спочатку поодинокі фокальні тимчасові гіперкінези рук, які з часом трансформувались у судоми рук. Восени 2000 р. такі напади почастішали (щомісячно) та стали супроводжуватись втратою свідомості. На МРТ головного мозку (зроблений вперше) знайдено кісти в обох скроневих частках. В СМР (25.11.2000 р.): протеїнорахія 1,1 г/л, клітинний склад без змін, антитіла до HSV позитивні в титрі 1:20, методом ПЛР знайдені фрагменти ДНК HSV та CMV.

Висновки

1. При підозрі на ГЕ необхідно проводити нейрорентгенологічне обстеження хворого. МРТ має переваги над КТ: при останній змін в речовині мозку реєструються лише з 2-го тижня хвороби, в той час як на МРТ-знімках зміни можуть реєструватись з перших днів ГЕ.

2. Якщо змін на КТ і МРТ немає, не можна виключити діагноз ГЕ, у разі наявних клініко-лабораторних та вірусологічних підстав.

3. Можливі різноманітні варіанти змін головного мозку та його оболонок на МРТ і КТ при ГЕ: гострі зміни – вогнища запального характеру, в т.ч. з геморагіями в них, набряк мозку, потовщення оболонок; зміни, які свідчать про наслідки енцефаліту – кістоутворення, гідроцефалія, поренцефалія, атрофія речовини мозку, кальцифікати. Незначний мас-ефект трапляється рідко.

4. Зміни на МРТ і КТ при ГЕ потребують диференційної діагностики між запальним процесом і порушеннями мозкового кровообігу (за ішемічним й геморагічним типами, в т.ч. субарахноїдальними крововиливами), об'ємними утвореннями (пухлинами), демієлінізуючими процесами (розсіяним енцефаломієлітом, розсіяним склерозом, лейкоенцефалітом Шильдера), БАС, судинною енцефалопатією, спадковими і дегенеративними процесами (факоматоз), іншими інфекційними (токсоплазмоз) захворюваннями.

5. Можливі ураження не тільки головного, але й спинного мозку у вигляді мієліту, кістоутворень спинного мозку, що підтверджується результатами нейровізуальних методик.

6. Найтипівішими змінами на КТ при ГЕ є: на 1-му тижні явища набряку речовини мозку та мозкових оболонок, пізніше – формування енцефалітичних вогнищ. При МРТ у хворих на ГЕ частіше виявляються гіперінтенсивні в T_2 -зважених зображеннях численні вогнища. Патологічні вогни-

ща при ГЕ локалізуються переважно в передніх відділах головного мозку – скроневих, лобових, тім'яних частках, часто симетрично. Але вогнища можуть розташовуватись в надгіпофізарній ділянці, мозолистому тілі, стовбурі, мозочку та в інших відділах головного та спинного мозку.

7. Зміни на МРТ після ГЕ зникають дуже повільно та можуть залишатись на роки. Можливий феномен «підсищення»: при рецидивах ГЕ на тлі старих змін з'являються свіжі патологічні вогнища.

8. Для HSV-енцефаліту найбільш типовими змінами на МРТ є локалізація патологічних змін в передніх відділах головного мозку, в той час як для CMV-енцефаліту найбільш характерне розташування вогнищ у білій речовині головного мозку паравентрикулярно. Ці дані можуть використовуватись для диференційної діагностики ГЕ при обранні виду препарату і дози протівірусних нуклеозидів.

Література

1. Руденко А.О., Муравська Л.В. Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 5-11.
2. Lester J., Carter M., Reynolds T. Herpes encephalitis: MR monitoring of response to acyclovir therapy // J. Comput. Assist. Tomogr. – 1988. – V. 12. – P. 941-943.
3. Барштейн Ю.А., Тринус Е.К., Кононенко В.В. и др. Клинико-патогенетические и морфологические аспекты герпетического энцефалита // Доклады АН Украины. – 1992. – № 3. – С. 135-141.
4. Tien R.D., Felsberg G.L., Osumi A.R. Herpesvirus infections of the CNS: MR findings // Am. J. Roentgenol. – 1993. – V. 161. – P. 167-176.
5. Холин А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы. – СПб: Гиппократ, 2000. – 192 с.
6. Lambert H.P. Infections of the Central Nervous System. – London: B.C. Decker Inc., 1991. – 402 p.
7. Runge V.M., Brack M.A., Garneau R.A., Kirsch J.E. Magnetic resonance imaging of the brain (atlases). – Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1994. – 586 p.
8. Post M.J., Hensley G.T., Moskowitz L.B., Fischl M. Cytomegalic inclusion virus encephalitis in patients with AIDS: CT, clinical, and pathologic correlation // Am. J. Roentgenol. – 1986. – V. 7. – P. 275-279.
9. Кононенко В.В. Клініка, діагностика та лікування цитомегаловірусного енцефаліту у дорослих // Лікарська справа – Врачеб. дело. – 1999. – № 5. – С. 61-64.
10. Кононенко В.В. Ураження нервової системи вірусом Епштейна-Барр // Там само. – 2001. – № 4. – С. 107-111.
11. Кононенко В.В. Етіологічна діагностика та класифікація герпесвірусних уражень центральної нервової системи // Там само. – 2001. – № 5-6. – С. 24-30.
12. Кононенко В.В. Герпесвірусні енцефаліти у дітей старшого віку // Дитячі інфекції: Укр. міжвідомча збірка. – К., 2001. – Вип. 28. – С. 178-183.

MAGNETIC-RESONANCE AND COMPUTER TOMOGRAPHY OF BRAIN AT HERPES-VIRAL ENCEPHALITES

V.V. Kononenko, O.P. Robak, V.O. Rohozhyn,
O.Ya. Hlavatsky

SUMMARY. There have been analysed 112 computer tomograms and 326 magnetic-resonance ones of brain and spinal cord in patients with encephalitis and/or myelitis, caused by herpes viruses: herpetic fever virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and herpes zoster virus. Magnetic-resonance tomography was shown to have some advantages as compared with computer tomography, especially during the first days of disease, the absence of changes on computer and magnetic-resonance tomograms at availability of convincing clinic-laboratory and virological data shouldn't exclude the probability of herpes viral affection of CNS, different variants of changes of brain substance and its membranes are possible: changes of acute period – foci of inflammatory nature, including such with hemorrhagic component, brain edema, membrane thickening as well as residual changes-formation of cysts, hydrocephalia, porencephalia, atrophy of brain substance, calcifications. The article describes changes, specific for some herpes viruses, at their potential topic polytypicity.

Ю.О. Рандюк

ЕНДОТОКСЕМІЯ ЯК КРИТЕРІЙ РОЗВИТКУ АКУШЕРСЬКИХ ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ЖІНОК ІЗ БЕЗСИМПТОМНОЮ HBV-ІНФЕКЦІЄЮ

Буковинська державна медична академія

Формування та розвиток ендотоксемії у вагітних із безсимптомним перебігом HBV-інфекції залежать від тривалості патологічного процесу й проявляються підвищенням вмісту молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові при її хронічному перебігу. Рівень МСМ у сироватці крові у первинно інфікованих HBV вагітних і здорових вагітних істотно не відрізняється.

За наявності маркерів реплікативної активності HBV відзначається вищий вміст МСМ, ніж за їх відсутності.

HBV-інфекція залишається однією з найвагоміших проблем сучасної медицини. Зміна структури шляхів і факторів інфікування HBV, покращення діагностичних можливостей лікувальних закладів привели до того, що лікарі все частіше стикаються з латентними формами цієї хвороби. Співвідношення між клінічними і субклінічними формами гепатиту В складає 1:6-1:20. Переважно це хронічний процес, однак є дані й про високу частоту (1:2-1:10 порівняно з жовтяничними формами) виникнення безсимптомних варіантів гострого гепатиту В [1]. Зважаючи на те, що первинне інфікування HBV більш як у 70 % випадків відбувається у репродуктивному віці – 15-29 років [2], вагітні становлять групу ризику стосовно розвитку у них як гострих, так і хронічних форм HBV-інфекції.

Клінічно латентні форми HBV-інфекції досить часто діагностуються вперше під час вагітності. Їх виявлення базується, в основному, на визначенні HBsAg та біохімічних дослідженнях крові. Проте функціональний стан печінки у вагітних слід оцінювати з обережністю, оскільки незначне підвищення активності сироваткових амінотрансфераз, гіпоальбумінемія та гіпергаммаглобулінемія можуть виникати під дією факторів, що зумовлені вагітністю [3]. З іншого боку, визначення антигенів HBV та антитіл до них указує на реплікативну активність вірусу, але не завжди дозволяє встановити тривалість патологічного процесу.

У зв'язку з цим, нашу увагу привернули дані щодо розвитку ендотоксикозу при різних захворюваннях. Доведено, що інфекційні чинники при цьому відіграють надзвичайно важливу роль детонатора та акселератора ендотоксикозу на всіх етапах його формування [4]. Універсальними маркерами рівня ендогенної інтоксикації різного генезу вважаються МСМ [5]. В літературі є дані про підвищення вмісту МСМ у сироватці крові хворих на гострий та хронічний ГВ. Причому, у хворих з хронічним перебігом HBV-інфекції встановлено значно вищі показники рівня ендотоксемії порівняно з хворими, які мали гострий перебіг хвороби [5, 6]. Поряд з цим залишається недостатньо вивченим питання розвитку ендотоксемії в осіб з латентним перебігом гострої та хронічної HBV-інфекції, доцільності використання тестів з визначення МСМ для їх диференційної діагностики.

Мета роботи – дослідити рівень ендотоксемії у вагітних з безсимптомним перебігом HBV-інфекції залежно від тривалості інфекційного процесу та реплікативної активності HBV, вивчити можливість застосування тестів з визначення МСМ для диференційної діагностики клінічно латентних форм HBV-інфекції та прогнозування ускладнень перебігу вагітності й пологів.

Матеріали і методи

За період 2001-2003 рр. під спостереженням було 62 вагітних з безсимптомним перебігом HBV-інфекції. Діагноз верифікували на основі епідеміологічних і серологічних даних. У 30 пацієнток (1-а група) діагностовано хронічну HBV-інфекцію за відсутності реплікативної активності збудника (HBsAg виявлявся впродовж 6 міс. і більше, були наявні анти-HBs IgG, а в частині випадків – анти-HBe IgG). В 11 пацієнток з хронічним перебігом HBV-інфекції виявлялися маркери активної реплікації збудника (анти-HBc IgM, в частині випадків HBeAg) (2-а група). У 3-ю групу входила 21

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вагітна, тривалість HBs-антигенемії у яких не перевищувала 6 міс. Вибір пацієнток для 3-ої групи відбувався наступним чином: жінкам, у яких HBsAg виявлявся вперше, з інтервалом 1-3-6 міс. проводили повторне його визначення, окрім цього визначали інші антигени HBV та антитіла до них (HBeAg, анти-HBc IgM, анти-HBc, анти-HBe та анти-HBs). У цю групу включали лише тих вагітних, в динаміці спостереження за якими впродовж 1-3-6 міс. відбувалася елімінація HBsAg та з'являлися анти-HBs. Тобто діагноз встановлювали ретроспективно, проте клініко-біохімічне спостереження за інфікованими проводилося впродовж усієї вагітності.

Контрольну групу становили вагітні (n=30) без будь-яких інфекційних чи хронічних захворювань.

У всіх випадках концентрацію МСМ визначали скринінговим методом [7]. Рівень МСМ виражали в одиницях, кількісно рівних показникам екстинкції.

Результати дослідження та їх обговорення

Вміст МСМ у сироватці крові вагітних контрольної групи становив $(0,225 \pm 0,120)$ од. За даними літератури, концентрація МСМ у сироватці крові здорових осіб при довжині хвилі 254 нм не повинна перевищувати 0,240 од. [8]. У 26,7 % пацієнток контрольної групи цей показник був вищим і розглядався нами як ендотоксемія у здо-

рових, спричинена іншими, не встановленими або прихованими, чинниками.

Серед вагітних з тривалістю HBs-антигенемії до 6 міс. ендотоксемія спостерігалась у 38,1 % осіб, однак концентрація МСМ у них статистично не відрізнялася від аналогічного показника контрольної групи і становила $(0,230 \pm 0,017)$ од. (табл. 1).

У вагітних з хронічною HBV-інфекцією чітко простежувалась залежність частоти виявлення ендотоксемії та її інтенсивності від реплікативної активності HBV. У пацієнток, в яких виявлялися маркери реплікативної активності HBV, ендотоксемія мала місце у всіх випадках, концентрація МСМ у сироватці крові цих вагітних становила $(0,310 \pm 0,011)$ од. У вагітних, в яких маркери реплікативної активності HBV не виявлялися, явища ендотоксемії спостерігалися в 66,7 % випадків, а концентрація МСМ становила $(0,263 \pm 0,012)$ од.

Поряд з цим, заслуговують уваги дані щодо залежності частоти виявлення ендотоксемії та її інтенсивності від клініко-біохімічних показників загострення хвороби, зокрема інтоксикаційного та цитолітичного синдромів. Як відомо, основною клінічною ознакою ендотоксикозу є інтоксикаційний синдром, який у хворих на хронічний ГВ перебігає без лихоманки та болю голови і, як пра-

Таблиця 1

Показники рівня ендотоксемії та частота виникнення ускладнень перебігу вагітності й пологів у жінок з різними формами HBV-інфекції

Критерій	Здорові вагітні (n=30)	Первинно інфіковані HBV (n=21)	Хронічна HBV-інфекція, інтегративна форма (n=30)	Хронічна HBV-інфекція, реплікативна форма (n=11)
Частота виявлення ендотоксемії, %	26,7	38,1	66,7	100,0
Концентрація МСМ, од.	$0,225 \pm 0,120$	$0,230 \pm 0,017$	$0,263 \pm 0,012^{*,**}$	$0,310 \pm 0,011^{*,**}$
Гестоз, %	-	$19,1 \pm 8,6$	$26,7 \pm 8,1^*$	$63,6 \pm 14,5^{*,**}$
Загроза викидня, %	-	$9,5 \pm 6,4$	$33,3 \pm 8,6^{*,**}$	$54,5 \pm 15,0^{*,**}$
Загроза передчасних пологів, %	-	$4,8 \pm 4,7$	$16,7 \pm 6,8^*$	$36,4 \pm 14,5^{*,**}$
Внутрішньоутробна гіпоксія плода, %	-	$19,1 \pm 8,6$	$43,3 \pm 9,0^*$	$63,6 \pm 14,5^{*,**}$
Раннє відходження навколоплідних вод, %	-	$14,3 \pm 7,6$	$16,7 \pm 6,8^*$	$27,3 \pm 13,4^*$
Слабкість пологової діяльності, %	-	$9,5 \pm 6,4$	$16,7 \pm 6,8^*$	$54,5 \pm 15,0^{**}$
Передчасні пологи, %	-	0	$3,3 \pm 3,3$	$18,2 \pm 11,6$
Хронічна фето-плацентарна недостатність (компенсована), %	-	$47,6 \pm 10,9^*$	$6,7 \pm 4,6^{**}$	0
Хронічна фето-плацентарна недостатність (суб- і декомпенсована), %	-	0	$43,3 \pm 9,0^{*,**}$	$81,8 \pm 11,6^{*,**}$

Примітки: * – суттєва різниця порівняно зі здоровими вагітними; ** – порівняно з первинно інфікованими HBV вагітними.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вило, залишається непоміченим. Не були винятком і наші дослідження: у більшості пацієнток хронічна HBV-інфекція перебігала без будь-яких клінічних проявів. Проте, у частини жінок, в яких концентрація МСМ була найвищою, при детальному обстеженні все-таки виявлялася певна клінічна симптоматика (помірна слабкість, швидка втомлюваність тощо). Ця симптоматика була присутня в обстежуваних і до вагітності, але, не маючи достатньої виразності, ігнорувалася ними чи пов'язувалася з іншими чинниками.

Цитолітичний синдром також не був клінічно маніфестним, його наявність та виразність визначали за результатами біохімічного дослідження крові. У частини пацієнток спостерігалось помірне підвищення активності сироваткових амінотрансфераз (до трьох норм), в окремих випадках – рівня загального білірубину (не більше як у 1,5 разу щодо верхньої межі норми). Незважаючи на те, що активність цитолітичного синдрому була мінімальною чи слабовираженою, виявлявся сильний прямий кореляційний зв'язок ($r=0,78$) між рівнем АлАТ та концентрацією МСМ.

Аналіз акушерських даних, а також результати гістоморфологічних досліджень плацент породіль показали, що ускладнення перебігу вагітності та пологів, патоморфологічні зміни в плацентах виникали у вагітних кожної групи. Проте частота виникнення цих ускладнень і глибина структурних змін у плацентах у різних групах були неоднаковими і явно асоціювали з рівнем ендотоксемії.

Як видно з таблиці, найбільша частота ускладнень перебігу вагітності і пологів та декомпенсовані форми структурних змін у плаценті спостерігалися в жінок з хронічною HBV-інфекцією, особливо реплікативною її формою, що відповідало найвищим показникам концентрації МСМ у сироватці крові. Значно рідше ці ускладнення виникали у первинно інфікованих HBV вагітних, у яких концентрація МСМ у сироватці крові була найнижчою і статистично достовірно не відрізнялась від показників контрольної групи. Патоморфологічні зміни, що виникали у плацентах цих жінок, були компенсованими, а їх частота незначно перевищувала популяційний рівень для Буковини.

За даними літератури [9], у 60 % осіб з хронічною безсимптомною персистенцією HBsAg, поряд з імунологічними та біохімічними, виявляють морфологічні ознаки гепатиту. За іншими даними [10], у більшості осіб із безсимптомною HBs-антигенемією, що триває 15 років і більше, наявні морфологічні зміни у печінці. У свою чергу, деякі автори

[11] вказують, що у 15-40 % таких пацієнтів у майбутньому виникають тяжкі порушення функцій печінки. На підставі вище зазначеного можна припустити, що підвищення вмісту МСМ у сироватці крові вагітних з хронічною безсимптомною HBV-інфекцією зумовлено порушенням детоксикаційної функції печінки.

Висновки

1. Формування та розвиток ендотоксемії у вагітних із безсимптомним перебігом HBV-інфекції залежить від тривалості патологічного процесу, що проявляється підвищенням вмісту МСМ у сироватці крові при хронічному перебігу і відсутністю достовірної різниці між вмістом МСМ у сироватці крові здорових і первинно інфікованих HBV вагітних.

2. У вагітних з хронічним безсимптомним перебігом HBV-інфекції існує залежність між вмістом МСМ та реплікативною активністю HBV: за наявності маркерів реплікативної активності HBV відзначається вищий вміст МСМ у сироватці крові, ніж за їх відсутності.

3. Визначення вмісту МСМ у сироватці крові вагітних, у яких уперше виявлено HBsAg, доцільно використати для диференційної діагностики гострих і хронічних форм HBV-інфекції, що мають безсимптомний перебіг.

4. Підвищений вміст МСМ у сироватці крові вагітних з HBV-інфекцією є біохімічною ознакою можливого розвитку ускладнень перебігу вагітності та пологів і може бути використаний з метою їх прогнозування.

Література

1. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А. та ін. Епідеміологічна характеристика гепатиту В в Україні і шляхи підвищення ефективності його профілактики // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 2. – С. 35-42.
2. Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А. та ін. Епідеміологічна характеристика гепатиту В в Україні і шляхи підвищення ефективності його профілактики // Керовані інфекції: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (14-15.05.2003, Івано-Франківськ). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 64-65.
3. Беседін В.М., Герасун Б.А., Шевченко Л.Ю. Жовтяниця у вагітних. – Львів: ЛДМУ, 1999. – 239 с.
4. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: Методичні рекомендації / Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В., Ничик А.З., Ничик Н.А. – Київ, 1998. – 31 с.

5. Нагоев Б.С., Габрилович М.И., Кимова И.А. Молекулы средней массы плазмы при вирусных гепатитах // Терапевт. архив. – 1998. – Т. 70, № 11. – С. 26-27.

6. Созинов А.С. Системная эндотоксемия при хронических вирусных гепатитах // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 2. – С. 183-185.

7. Власова Л.И., Куликова Н.Н., Смекуна Ф.А. Определение уровня средномолекулярных пептидов у беременных с гестозом // Вопр. охр. мат. дет. – 1990. – № 10. – С. 19-21.

8. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лабор. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140.

9. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – С-Пб: Теза, 1998. – 332 с.

10. Сологуб Т.В., Соколов С.В., Скорина А.Д. и др. Длительное проспективное наблюдение за носителями вируса гепатита В с использованием клиничко-лабораторных и морфологических исследований // Терапевт. архив. – 2001. – № 11. – С. 23-25.

11. Лок А.С.Ф., МакМахон Б.Дж. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 164-193.

ENDOTOXEMIA AS A CRITERION OF REVELATION OF SUBTETRIC ANK PERINATAL COMPLICATIONS IN WOMEN WITH SYMPTOM-FREE HBV-INFECTION

Yu.O. Randyuk

SUMMARY. The formation and development of endotoxemia in pregnant women with symptom-free HBV-infection is associated with duration of pathologic process. This is manifested by the increase of the medium-sized molecules in blood serum of patients with chronic course of HBV-infection, and the absence of reliable difference between the content of the medium-sized molecules in blood serum of healthy people and infected with HBV for the first time pregnant women. Higher content of the medium-sized molecules in the presence of markers of replicative activity of HBV than in their absence is observed.

© Андрейчин М.А., Рябоконь О.В., 2004
УДК 616.36-002-036.12:612.017.1]-02:574.24

М.А. Андрейчин, О.В. Рябоконь

ВПЛИВ ШКІДЛИВИХ ФАКТОРІВ ВИРОБНИЧОГО І НЕВИРОБНИЧОГО ХАРАКТЕРУ НА СУБПОПУЛЯЦІЙНИЙ СКЛАД ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ТА ВМІСТ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

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

У результаті проведених досліджень виявлено, що у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) додаткові шкідливі фактори негативно впливають на субпопуляційний склад лімфоцитів і вміст цитокінів. У хворих на ХГС, що працюють на підприємствах із шкідливими умовами праці або часто вживають алкоголь, встановлена значніша імундепресія Т-клітинної ланки імунітету при активації гуморальної порівняно з хворими на ХГС без впливу цих факторів.

HCV-інфекція є однією з причин формування хронічного гепатиту [1]. Відповідно до сучасних

уявлень результат хвороби залежить як від факторів вірусу, так і від стану внутрішнього середовища макроорганізму («факторів хазяїна»). Генетична схильність при багатьох хворобах виходить зараз на одне з перших місць [2]. Залежно від генотипу HLA, антигени якого беруть участь у всіх фазах імунної відповіді та контролюють її інтенсивність, сприйнятливості до HCV і результати хвороби можуть бути різними. Подібний взаємозв'язок між антигенами HLA та імунною відповіддю виявлений у хворих на HCV-інфекцію [3-7]. Під впливом умов довкілля можливе ослаблення

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

індивідуальної резистентності макроорганізму. Це спостерігається при дії таких факторів, як стреси, прийом імунодепресантів, радіація, наркоманія, коінфекція, що сприяють пригніченню імунної системи і, як наслідок цього, тривалій персистенції HCV в організмі. Такі інфекційні захворювання, як ВІЛ-інфекція, гепатит В, є незалежними факторами пригнічення імунної системи, а поєднання їх з гепатитом С призводить до гірших результатів [8, 9]. Крім перерахованих існує велика кількість інших факторів, що можуть пригнічувати кровотворну систему, ушкоджувати печінку. Значення багатьох із цих факторів, здатних впливати на стан імунної системи інфікованого HCV (крім самого вірусу гепатиту С), ще недостатньо вивчене і необхідно їх ретельне виявлення.

Мета роботи – вивчити субпопуляційний склад лімфоцитів і вміст цитокінів у хворих на ХГС, що мають шкідливі умови праці або часто вживають алкоголь.

Матеріали і методи

Обстежено 225 пацієнтів віком від 18 до 61 року (чоловіків – 153, жінок – 72). ХГС діагностували на основі клініко-епідеміологічних даних, біохімічних показників функціонального стану печінки, інструментальних обстежень (ультразвукового дослідження), у 74 (32,9 %) хворих морфологічно досліджено тканину печінки. Етіологічно діагноз підтверджений кількаретовим виявленням у сироватці крові антитіл до вірусу ГС (анти-HCVcor IgM, анти-HCV IgG) методом імуноферментного аналізу і RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції. Тривалість захворювання становила від 1 до 9 років. Маркерів гепатиту В (HBsAg, HBeAg, анти-HBcor IgM, DNA-HBV) і А (анти-HAV IgM) у крові обстежуваних хворих не знайдено.

Пацієнтів розділили на групи: 1-а – 149 хворих на ХГС; 2-а – 48 хворих на ХГС, що мали шкідливі умови праці на промислових підприємствах; 3-я – 28 хворих на ХГС, які часто вживали алкоголь.

Нині найбільш адекватними й точними методами оцінки вмісту імунокомпетентних клітин у периферичній крові служать тести з використанням моноклональних антитіл. Імунологічні методи, що були використані при обстеженні 128 пацієнтів, включали визначення загальної кількості Т-лімфоцитів у крові та їх субпопуляцій. Лімфоцити виділяли з гепаринізованої крові центрифугуванням на градієнті фіколл-верографіна (щільність 1,077 г/мл). Мембранні маркери клітин CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ виявляли за допомогою моноклональних антитіл фірми IMMUNOTECH (Франція). До 300 мкл лімфоконцентрату, що містить $4,5 \times 10^5$ клітин, додавали 10 мкл моноклональних антитіл, що тестували та інкубували 24 год при температурі +4 °С, після чого додавали 10 мкл FITC IgG й

інкубували протягом години при температурі 37 °С. Мембранні маркери клітин CD16⁺ і CD20⁺ виявляли за допомогою моноклональних антитіл «Сорбент» (Росія). До 50 мкл лімфоконцентрату додавали 5 мкл відповідного моноклонального антитіла та інкубували 45 хв при +4 °С, після чого додавали 150 мкл розчину Хенкса і центрифугували протягом 5 хв. Після видалення супернатанту до осаду відмитих клітин додавали 50 мкл FITC IgG й інкубували 30 хв при +4 °С. Клітини аналізували методом імунофлуоресценції з використанням мікроскопа Axioscop (Zeiss, Німеччина). Кількість антигенопозитивних клітин визначали як відсоток флуоресцентних клітин при перегляді 200 лімфоцитів за винятком відсотка флуоресцентних клітин, що спостерігалися в препараті негативного контролю. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

У 196 пацієнтів визначали вміст у сироватці крові цитокінів, використовуючи ELISA-набори для кількісного визначення інтерлейкінів (ІЛ): ProCon (Росія) – ІЛ-2 і ІЛ-4; BIOSOURCE (EUROPE S.A.) – ІЛ-12; DIACLONE (Франція) – ІЛ-6; DRG (Німеччина) – для визначення трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Імуноферментний аналіз проведено з використанням приладу DigiScan-400 (Австрія). Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері з використанням програми «Microsoft Excel». Вираховували середні значення (М), середні похибки середньої арифметичної (m), коефіцієнти кореляції (r); вірогідність результатів оцінювали за допомогою критерію Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Продовжуючи початі раніше дослідження [10-12], вивчали вміст субпопуляцій лімфоцитів як неспецифічної ланки – CD16⁺, так і адаптивної – CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ і цитокінів – ІЛ-12, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, TGF- $\beta 1$ у хворих на ХГС із наявністю шкідливих факторів праці та хворих на ХГС, які часто вживали алкоголь.

При вивченні лейкограми периферичної крові хворих 2-ї і 3-ї груп привертає увагу істотне зниження абсолютної кількості лімфоцитів ($P < 0,05$). При дослідженні експресії поверхневих антигенів на лімфоцитах крові виявлена імунодепресія Т-клітинної ланки, що проявилася зниженням ($P < 0,01$) стосовно контрольної групи відносної й абсолютної кількості CD16⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ лімфоцитів та імуnoreгуляторного індексу при активації гуморальної ланки імунітету – підвищенні відносної й абсолютної кількості CD20⁺ лімфоцитів ($P < 0,01$).

При цьому, у хворих 2-ї групи, порівняно з особами 1-ї групи, виявлене зниження ($P < 0,05$) аб-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

солютної кількості CD4⁺ і CD8⁺ лімфоцитів із тенденцією до зниження (P>0,05) абсолютної кількості CD16⁺, CD3⁺ лімфоцитів і імунорегуляторного індексу при підвищенні (P<0,05) абсолютної кількості CD20⁺ лімфоцитів.

У хворих 3-ї групи, порівняно з пацієнтами 1-ї групи, також виявлене зниження (P<0,05) відносної кількості CD3⁺ і CD8⁺ лімфоцитів, відносної й абсолютної кількості CD4⁺ лімфоцитів й імунорегуляторного індексу при тенденції до зниження (P>0,05) абсолютної кількості CD8⁺, CD16⁺ і CD3⁺ лімфоцитів і з тенденцією до підвищення (P>0,05) абсолютної кількості CD20⁺ лімфоцитів (табл. 1).

Відомо, що в ефективності імунного нагляду важливе значення має не тільки кількісний вміст субпопуляцій лімфоцитів, але й їх функціональна активність, здатність до експресії цитокінів, які є регуляторами міжклітинних взаємодій [13-16].

У результаті проведених досліджень виявлено, що у хворих на ХГС 2-ї і 3-ї груп рівень ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-

12 був достовірно знижений (P<0,01), а кількість ІЛ-4 і TGF-β1 – достовірно перевищувала норму (P<0,01). Виявлені прямі корелятивні зв'язки у хворих на ХГС 2-ї групи між абсолютним вмістом CD4⁺ і ІЛ-12 (r=+0,40), абсолютним вмістом CD8⁺ і ІЛ-2 (r=+0,34), абсолютним вмістом CD4⁺ і ІЛ-2 (r=+0,32), абсолютним вмістом CD16⁺ і ІЛ-2 (r=+0,42), абсолютним вмістом CD20⁺ і ІЛ-4 (r=+0,23). У хворих на ХГС 3-ї групи також відзначені позитивні корелятивні зв'язки між абсолютним вмістом CD4⁺ і ІЛ-12 (r=+0,58), абсолютним вмістом CD8⁺ і ІЛ-2 (r=+0,47), абсолютним вмістом CD4⁺ і ІЛ-2 (r=+0,48), абсолютним вмістом CD16⁺ і ІЛ-2 (r=+0,51), абсолютним вмістом CD20⁺ і ІЛ-4 (r=+0,50).

У хворих цих груп, порівняно з пацієнтами 1-ї групи, виявлене зниження продукції ІЛ-12 макрофагами (P<0,01) при підвищенні (P<0,05) вмісту TGF-β1 і ІЛ-4, що є основним фактором диференціювання CD4⁺ лімфоцитів у Th 2-го типу, при тенденції до зниження вмісту ІЛ-2 (P>0,05, табл. 2).

Таблиця 1

Субпопуляційний склад лімфоцитів крові хворих на ХГС (M±m)

Показник		Контроль (n=20)	Хворі на ХГС		
			1-а група (n=78)	2-а група (n=32)	3-я група (n=18)
Лейкоцити, Г/л		6,42±0,23	5,47±0,15*	4,69±0,16***	5,99±0,18
Лімфоцити	%	32,7±2,2	34,3±0,9	33,4±0,8	29,6±1,9**
	Г/л	2,12±0,19	1,79±0,06	1,58±0,07***	1,67±0,13*
CD3 ⁺	%	69,1±1,4	48,6±0,4*	50,3±0,9*	45,1±0,8***
	Г/л	1,47±0,14	0,86±0,03*	0,79±0,05*	0,75±0,08*
CD4 ⁺	%	44,6±1,3	31,0±0,3*	32,4±0,7*	29,4±0,7***
	Г/л	0,93±0,07	0,56±0,01*	0,49±0,03***	0,48±0,03***
CD8 ⁺	%	25,2±0,9	21,6±0,2*	22,1±0,3*	20,4±0,4***
	Г/л	0,55±0,07	0,39±0,01*	0,34±0,02***	0,34±0,03*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		1,79±0,10	1,46±0,01*	1,43±0,02*	1,43±0,02*
CD16 ⁺	%	15,0±1,1	9,9±0,4*	9,8±0,4*	9,6±0,5*
	Г/л	0,31±0,02	0,17±0,01*	0,15±0,02*	0,15±0,02*
CD20 ⁺	%	12,5±0,6	23,3±0,4*	24,1±0,5*	22,8±0,7*
	Г/л	0,26±0,02	0,34±0,01*	0,40±0,02***	0,37±0,03*

Примітка (тут і далі): * – достовірна різниця порівняно з контролем; ** – порівняно з 1-ю групою.

Таблиця 2

Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на ХГС (M±m)

Показник	Контроль (n=20)	Хворі ХГС		
		1-а група, (n=125)	2-а група, (n=46)	3-я група, (n=25)
ІЛ-2, МО/мл	212,62±10,37	99,17±5,06*	89,64±7,58*	88,54±11,52*
ІЛ-4, пкг/мл	9,81±0,99	124,18±10,33*	168,39±13,91***	198,44±16,05***
ІЛ-6, пкг/мл	3,37±0,23	2,04±0,12*	1,96±0,17*	2,08±0,22*
ІЛ-12, пкг/мл	195,41±11,77	107,44±4,98*	63,13±6,68***	58,34±6,95***
TGF-β1, пкг/мл	1218,8±133,4	2875,3±95,4*	3179,1±118,1***	3596,4±138,0***

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо, що в елімінації вірусів та інфікованих ними клітин основну роль відіграють цитолітичні CD8⁺ лімфоцити (ЦТЛ) і природні кілери (NK). Однак для запуску імунної відповіді першорядне значення має встановлення клітинних і рецепторних контактів між антигенопрезентуючими клітинами (АПК), до яких належать макрофаги, і Т-хелперами, тобто необхідна сполучна ланка між механізмами неспецифічного захисту і специфічною імунною відповіддю [15, 17]. Макрофаги, представляючи антиген вірусу на своїй мембрані в сукупності з молекулами МНС II класу CD4⁺ лімфоцитам, секретують ІЛ-12, що є не тільки основним фактором диференціювання CD4⁺ лімфоцитів у Т-хелпери 1-го типу (Тх1), але й здатний 100-кратно збільшувати активність NK при посиленні їх адгезивності [18, 19].

У хворих на ХГС виявлене пригнічення як першої (неспецифічної) лінії захисту від вірусу гепатиту С, так і адаптивної імунної відповіді. Вірогідно низька експресія антигену CD16⁺ на лімфоцитах, майже 2-3-разове зниження кількості ІЛ-12 у хворих на ХГС свідчать про слабку протівірусну резистентність макроорганізму. Можливо, зниження продукції ІЛ-12 пов'язано з персистенцією і реплікацією HCV у моноклеарних клітинах [20-22], що дозволяє вірусу порушити здатність АПК до процесингу і презентації вірусу Тх. Однак значне зменшення продукції ІЛ-12 сприяє порушенню диференціювання CD4⁺ лімфоцитів у бік Тх1. Подібні результати спостерігали й інші автори, що виявили зниження експресії макрофагами ІЛ-12 [23, 24].

Вирішальну роль у протівірусному імунітеті, відповідно до сучасних уявлень, відіграють Тх1. Нормальне функціонування імунної відповіді будується на балансі Тх1 і Тх2, заснованому на рівноцінній продукції ними регуляторних цитокінів, коли проліферація Тх1 супроводжується виробленням ІЛ-2, проліферація Тх2 – ІЛ-4 [13, 15, 16, 19].

В обстежених хворих на ХГС, особливо у пацієнтів 2-ї і 3-ї груп, вірогідно низька експресія антигену CD4⁺ на лімфоцитах, значне зниження продукції ІЛ-2 свідчать про слабку проліферативну відповідь Тх на антигени HCV і про порушення рівноваги в активації Тх1 і Тх2 по шляху домінування Тх2, про що може свідчити високий вміст ІЛ-4, що переводить диференціювання CD4⁺ лімфоцитів у бік Тх2. На фоні пригнічення клітинного імунітету активується гуморальний, про що свідчить, крім збільшення вмісту ІЛ-4, підвищена експресія CD20⁺ лімфоцитів. Домінування ролі цитокінів Тх2 в обстежених пацієнтів, зокрема ІЛ-4, призводить,

на думку ряду авторів [14, 15], лише до розвитку імунопатологічного стану. Антитіла при ХГС не мають вірусонейтралізуючих властивостей і, незважаючи на наявність їх у крові, інфекційний процес продовжується й може призводити до значних морфологічних змін у печінці хворих [25]. Підтвердженням цього є висока продукція TGF- β 1 у хворих, особливо 2-ї і 3-ї груп. Відомо, що TGF- β 1 не тільки пригнічує імунні реакції [15], але й розгальмовує синтез колагену і забезпечує ремоделювання позаклітинного матриксу [26-28].

Найбільше пригнічення клітинної імунної відповіді, виявлене у хворих 2-ї і 3-ї груп, пов'язано, ймовірно, з дією не тільки HCV, але й факторів невірусного походження. Хворі на ХГС 2-ї групи тривалий час працювали на підприємствах із шкідливими умовами (коксохімічні, машинобудівні, сталеплавильні підприємства, цехи фарбування й ін.). Відомо, що при тривалому впливі навіть невеликих доз виробничих отрут розвивається хронічна інтоксикація, при якій можливе ураження кісткового мозку й печінки [29, 30]. Імовірно, шкідливі фактори виробничого характеру могли разом з HCV сприяти пригніченню клітинного імунітету і, можливо, служать фактором прискорення прогресування ураження печінки у хворих на ХГС.

Особи 3-ї групи протягом тривалого часу часто вживали алкоголь. Супутнє алкогольне ураження печінки обтяжує ХГС за рахунок механізмів, що призводять до активації вірусної реплікації, підвищення кількості квазівидів HCV [31], і знижує ефективність лікування [32]. При ретроспективному аналізі даних у пацієнтів із HCV-інфекцією, що перенесли дві біопсії з інтервалом у середньому 6,3 року, виявлено [33], що навіть помірне вживання алкоголю (менше 40 г етанолу на день) підсилює прогресування фіброзу у нелікованих протівірусними препаратами інфікованих HCV пацієнтів. Зараз є підстави вважати, що для раннього розвитку цирозу печінки необхідні крім HCV додаткові пошкоджуючі невірусні фактори, до яких насамперед належать алкоголь, гепатотоксичні препарати і т. ін. [34].

В обстежених хворих, особливо 2-ї і 3-ї груп, крім зниження кількості CD4⁺ лімфоцитів, виявлене достовірне зниження CD8⁺ лімфоцитів і зменшення більш ніж у два рази продукції ІЛ-2 – основного пара- і аутокринного регулятора проліферації і диференціювання майже усіх видів імункомпетентних клітин, що раніше був відомий як фактор росту Т-лімфоцитів. ІЛ-2 не тільки стимулює проліферацію Тх1, але й активує макрофа-

ги, діяльність NK і антигеноспецифічних CD8⁺ лімфоцитів [13]. Для диференціювання CD8⁺ лімфоцитів у ЦТЛ, які здатні здійснювати кілінінговий ефект, та їх проліферації необхідна, крім розпізнавання на поверхні інфікованих HCV гепатоцитів антигенів вірусу, зв'язаних із молекулами МНС I класу, достатня кількість ІЛ-2, основним продуцентом якого є Тх1 [16]. Порушення генерації сигналів призводить до дефектів активації клітин. Виявлена при дослідженні Т-клітинна імунодепресія у хворих на ХГС усіх трьох груп говорить про неповноцінність імунної відповіді, що недостатньо для стримування інфекційного процесу.

Висновки

1. У хворих на ХГС, що працюють на підприємствах зі шкідливими умовами або часто вживають алкоголь, виявлена значна імунодепресія Т-клітинної ланки імунітету при активації гуморального.
2. Шкідливі умови праці у хворих на ХГС негативно впливають на субпопуляційний склад лімфоцитів і вміст цитокінів. У таких пацієнтів, порівняно з показниками хворих на ХГС 1-ї групи, знижена абсолютна кількість лімфоцитів, CD4⁺ і CD8⁺ лімфоцитів, ІЛ-12 при вірогідно підвищеному вмісті CD20⁺ лімфоцитів, ІЛ-4 і TGF-β1.
3. Часте вживання алкоголю хворими на ХГС призводить до істотного, порівняно з показниками хворих на ХГС 1-ї групи, зниження відносної кількості CD3⁺ і CD8⁺ лімфоцитів, відносної й абсолютної кількості CD4⁺ лімфоцитів, імуnoreгуляторного індексу, ІЛ-12 при підвищенні вмісту ІЛ-4 і TGF-β1.
4. Зміни в субпопуляційному складі лімфоцитів і вмісті цитокінів у хворих на ХГС із додатковими шкідливими факторами невірусного походження свідчать про поглиблення імунодепресії Т-клітинної ланки імунітету за активації гуморального.

Література

1. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3-ох т. – Київ: Здоров'я, 2000. – Т. 1. – 904 с.
2. Шулуток Б.І. Болезни печени и почек. – Изд. 2-е, испр. и дополн. – СПб: РЕНКОР, 1995. – 480 с.
3. Pape G.R., Gerlach T.J., Diepolder H.M. et al. Role of the specific T-cell response for clearance and control of hepatitis C virus // J. Viral. Hepat. – 1999. – V. 6, Suppl. 1. – P. 36-40.
4. Peano G., Menardi G., Ponzetto A. HLA-DR5 antigen. A genetic factor influencing the outcome of hepatitis C infection? // Arch. Int. Med. – 1994. – V. 154, N 23. – P. 2733-2736.
5. Fanning L.J., Levis J., Kenny-Walsh E. Viral clearance in hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in a homogeneous population // Hepatology. – 2000. – V. 31, N 6. – P. 1334-1337.
6. Thursz M., Yallop R., Goldin R. et al. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCOPE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research // Lancet. – 1999. – V. 354. – P. 2119-2124.
7. Vejbaesya S., Songsivilai S., Tanwandee T. HLA association with hepatitis C virus infection // Hum. Immunol. – 2000. – V. 61. – P. 348-353.
8. Сюткин В.Е., Лопаткина Т.Н., Иванников И.О. Клинические проявления и особенности течения сочетанной инфекции вирусами гепатита В, С, D // Рос. мед. журн. – 2000. – № 4. – С. 51-53.
9. Soto B., Saez-Quero A., Rodrigo L. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis // J. Hepatol. – 1997. – V. 26. – P. 1-5.
10. Рябоконь Е.В. Оценка клеточных показателей иммунного статуса больных с различными формами HCV-инфекции // Сучасні інфекції. – 2003. – № 1. – С. 19-24.
11. Рябоконь О.В., Колесник Ю.М., Туманський В.О. Вміст трансформуючого фактору росту 1β і інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих на HCV-інфекцію // Лабораторна діагностика. – 2003. – № 3. – С. 6-9.
12. Рябоконь О.В., Колесник Ю.М. Клініко-імунологічна характеристика різних форм HCV-інфекції // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 3. – С. 9-11.
13. Возіанов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокини. Біологічні та протипухлинні властивості. – К.: Наукова думка, 1998. – 313 с.
14. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М., 1999. – 604 с.
15. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М.: Мир. – 2000. – 592 с.
16. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астропринт, 1999. – 603 с.
17. Симбирцев А.С. Цитокины: новые подходы к диагностике и терапии // Аллергология и иммунология. – 2003. – № 2. – С. 62-63.
18. Фрейдлин И.С. Интерлейкин-12 – ключевой цитокин иммунорегуляции // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 5-9.
19. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Там же. – 2001. – № 4. – С. 16-20.
20. Crovatto M., Pozzato G., Zorat F. Peripheral blood neutrophils from hepatitis C-virus-infected patients are replication sites of the virus // Haematologia. – 2000. – V. 85. – P. 356-361.
21. Ferri C., Civita L., Zignego A.L. Viruses and cancers: possible role of hepatitis C virus // Eur. J. Clin. Invest. – 1997. – V. 27. – P. 711-718.
22. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Гушин А.Е. и др. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга у больных с

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

неясними гематологічними синдромами // Гематология и трансфузиология. – 2000. – Т. 45, № 5. – С. 13-17.

23. Yamashiki M., Nishimura A., Huang X.X. Effects of the Japanese herbal medicine «Sho-Saiko-to» (TJ-9) on interleukin-12 production in patients with HCV-positive liver cirrhosis // Dev. Immunol. – 1999. – V. 7. – P. 17-22.

24. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – Т. 23, № 2. – С. 77-79.

25. Cosserat O. Immunological disorders in C virus chronic hepatitis // Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – V. 11. – P. 31-36.

26. Friedman S.L., Maher J.J., Bissell M. Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: Report of the AASLD single topic basic research conference // Hepatology. – 2000. – V. 32, N 6. – P. 1403-1408.

27. Knittel T., Janneck T., Muller L. Transforming growth factor-1beta-regulated gene expression of Ito cells // Ibid. – 1996. – V. 24, N 2. – P. 352-360.

28. Kenneth J.S., Nicholas W.L., Lisa C. Cytokines and the liver // J. Hepatology. – 1997. – V. 27. – P. 1120-1132.

29. Ткачишин В.С. Професійні токсичні гепатити // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 4. – С. 4-7.

30. Лекції по професійним болезням / Под ред. В.М. Макотченко. – К.: Вища школа, 1991. – 328 с.

31. Vento S., Cainelli F. Does hepatitis C virus cause severe liver disease only in people who drink alcohol? // Lancet. Infect. Dis. – 2002. – V. 2, N 5. – P. 303-309.

32. Oshita M., Hayaschi N., Kasahara A.A. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C // Hepatology. – 1994. – V. 20. – P. 1115.

33. Westin J., Lagging L.M., Spak F. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection // J. Viral. Hepat. – 2002. – V. 9, N 3. – P. 235-241.

34. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных заболеваний печени // Клин. медицина. – 2002. – № 3. – С. 14-19.

INFLUENCE OF HARMFUL FACTORS OF INDUSTRIAL AND AGRICULTURAL CHARACTER ON SUBPOPULATION STRUCTURE OF LYMPHOCYTES AND CONTENT OF CYTOKINES AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

M.A. Andreychyn, O.V. Ryabokon

SUMMARY. As a result of the carried out researches it is revealed that at patients with chronic hepatitis C additional harmful factors negatively influence the subpopulation structure of lymphocytes and the content of cytokines. At patients with chronic hepatitis C, who work at the enterprises with harmful working conditions or frequently use alcohol, more expressed immunodepression of T-cellular link of immunodefence is registered at the activation of humoral one, in comparison with patients without influence of additional harmful factors.

© Андрейчин М.А., Завіднюк Н.Г., Андрейчин Ю.М., 2004
УДК 616.9-022.6-085.272.4

М.А. Андрейчин, Н.Г. Завіднюк, Ю.М. Андрейчин ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИКЛОФЕРОНУ ПРИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Під спостереженням були хворі на вітряну віспу, оперізувальний герпес і гнійний верхньощелепний синусит, яким ускладнились ГРВІ. Застосування таблетованої та ін'єкційної форм циклоферону сприяло клінічному одужанню та поліпшенню імунологічних показників організму.

Існують два основних підходи до використання інтерферону (ІФН) при вірусних захворюван-

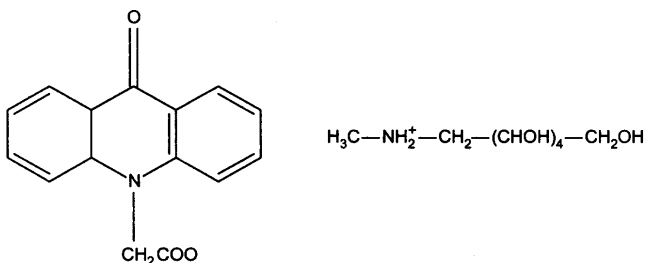
нях – введення готових препаратів екзогенно та індукція вироблення власного ІФН [1-5].

Індуктори ендогенного інтерфероноутворення мають певні переваги порівняно з препаратами ІФН: при їх введенні виробляється ІФН, який не володіє чужорідною антигенністю; слабка потенційна пірогенність і алергенність; мінімальна небезпека виникнення аутоімунних процесів. Синтез індукваного ІФН в організмі збалансований і піддається

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

контрольно-регуляторним механізмам, що забезпечують захист організму від перенасичення ІФН. Одноразове введення індукторів ІФН забезпечує відносно довготривалу циркуляцію ендogenous ІФН. При індукції утворюється високоактивний, специфічний для даного організму ІФН, в продукції якого беруть активну участь різні клітини і тканини. При цьому стимулюються й інші механізми неспецифічної резистентності (фагоцитоз, утворення антитіл, система комплементу та ін.) [2, 3, 5, 6].

Переліченими властивостями володіє циклоферон – низькомолекулярний синтетичний індуктор ендogenous інтерфероутворення (мал. 1), що випускається в розчині для ін'єкцій та таблетованій формі.



Мал. 1. Просторова будова та хімічна формула циклоферону.

Мета роботи – підвищити ефективність комплексної терапії при вітряній віспі, оперізувальному герпесі та гострому гнійному верхньощелепному синуситі за допомогою циклоферону.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебували 38 хворих на вітряну віспу, 54 хворих на оперізувальний герпес, 16 хворих на ГРВІ, що ускладнилась гострим гнійним верхньощелепним синуситом.

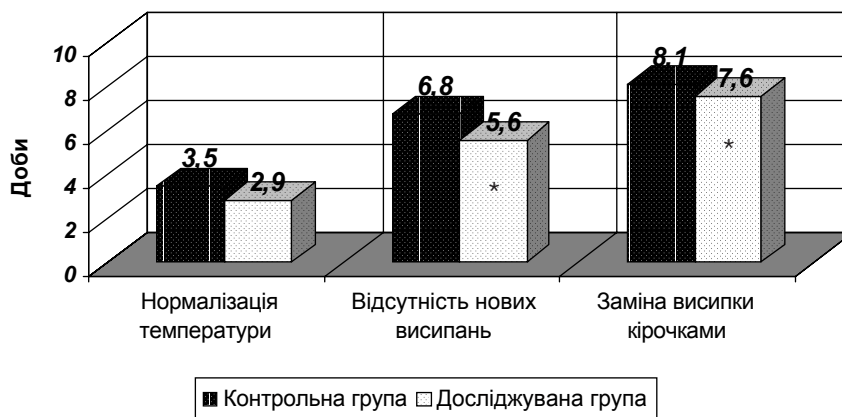
Хворих на вітряну віспу розподілили наступним чином: 22 (1-а група, контрольна) – отримували загальноприйняте лікування (жарознижувальні, антигістамінні препарати), інші 16 (2-а група, досліджувана) – ті ж препарати й циклоферон за схемою: 2 таблетки по 0,15 г на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й і 8-й день. Хворі на оперізувальний герпес поділились на 3 групи: 1-а (група порівняння) – 21 пацієнт, які у комплексному лікуванні отримували ацикловір по 400 мг 5 разів на добу *per os* протягом 7 днів; 2-а – 18 осіб приймали циклоферон по 2 мл 12,5 % розчину внутрішньом'язово в 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й день; 3-я – 15 хворих, яких лікували циклофероном і ацикловіром за вище зазначеними схемами. Оцінку лікування проводили на підставі аналізу динаміки основних клінічних та імунологічних показників.

Пацієнтів із гострим верхньощелепним синуситом було розділено на 2 групи: по 8 хворих у кожній. Першу лікували антибіотиками та антигістамінними засобами, другу – циклофероном по 2 таблетки по 0,15 г на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 23-й день. Оцінку проводили на основі вивчення динаміки основних клінічних симптомів та колонізації бактеріями та вірусами слизової оболонки носової порожнини.

Результати досліджень та їх обговорення

Порівняння груп показало, що висипання при вітрянці у лікованих циклофероном припинялись швидше, ніж у контрольній групі. Відповідно у коротший термін відбувалась заміна висипки кірочками (мал. 2). Ускладнень не було, тоді як у контрольній групі в 1 пацієнта вітрянка ускладнилась пневмонією і ще в 3-ох – нагноєнням висипки.

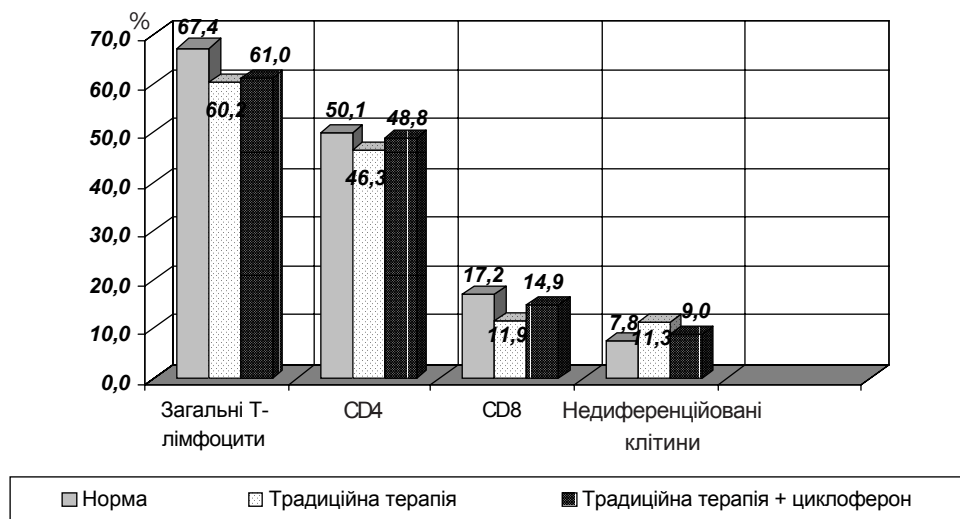
Використання циклоферону дозволило досягти підвищення вмісту CD4 та підвищення рівня CD8 (мал. 3). Відмічено тенденцію до підвищення числа загальних Т-лімфоцитів, зниження вмісту недифе-



Мал. 2. Динаміка клінічних показників у хворих на вітряну віспу.

Примітка (тут і далі). * – $P < 0,05$.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 3. Імунологічні показники у хворих на вітряну віспу при різних методах лікування.

ренційованих клітин, до нормалізації імунорегуляторного індексу з 4,14 до 2,68, вмісту лізоциму, Ig A.

Аналіз клінічних даних у хворих на оперізувальний герпес виявив найкращі результати в 3-й групі. Так, застосування комбінованої терапії скоротило строки інволюції висипки та появи кірочок з $(12,10 \pm 1,91)$ в 1-й групі до $(7,88 \pm 0,74)$ діб у 3-й групі, відпадиння кірочок – з $(21,38 \pm 2,57)$ до $(15,25 \pm 1,67)$ діб ($P < 0,05$) відповідно, тенденцію до швидшої нормалізації температури тіла – з $(3,50 \pm 0,84)$ до $(3,25 \pm 0,47)$ діб та зникнення болю – з $(17,41 \pm 3,04)$ до $(12,29 \pm 1,93)$ діб ($P < 0,05$). У 2-й групі, що приймала циклоферон, клінічні показники лікування також були кращі в порівнянні з 1-ю групою: інволюція висипки та поява кірочок спостерігалися на $(10,92 \pm 1,89)$ добу лікування, відпадиння кірочок – на $(17,75 \pm 2,56)$ добу, припинення болю – на $(14,45 \pm 2,98)$ добу ($P < 0,05$).

При застосуванні монотерапії циклофероном (2-а група) виявлено підвищення числа загальних Т-лімфоцитів з $(54,50 \pm 2,28)$ до $(59,88 \pm 1,83)$ % і активних Т-лімфоцитів з $(37,25 \pm 3,08)$ до $(37,88 \pm 0,45)$ % тенденцію до зниження вмісту недиференційованих клітин з $(13,00 \pm 0,78)$ до $(9,38 \pm 0,55)$ %, підвищення вмісту CD4 з $(44,63 \pm 2,76)$ до $(47,63 \pm 1,86)$ %.

Комбіноване використання циклоферону та ацикловіру (3-я група) дозволило досягти ще кращих показників імунологічного гомеостазу. Відзначено збільшення числа загальних Т-лімфоцитів з $(51,40 \pm 0,87)$ до $(62,60 \pm 0,64)$ %, їх субпопуляцій: CD4 – з $(39,80 \pm 0,90)$ до $(47,40 \pm 0,76)$ %; CD8 – з $(11,80 \pm 1,07)$ до $(15,20 \pm 0,88)$ %, Т-активних – з

$(34,20 \pm 0,47)$ до $(36,00 \pm 0,40)$ %; зниження недиференційованих лімфоцитів з $(15,00 \pm 0,33)$ до $(9,20 \pm 0,52)$ % ($P < 0,05$).

Результати лабораторних досліджень у хворих на ГРВІ, що ускладнилась гострим верхньощелепним синуситом, підтверджують ефективність циклоферону в комплексній терапії. На момент поступлення у хворих частіше виявлялась колонізація слизової оболонки асоціаціями кількох видів мікроорганізмів. У пацієнтів знаходили від 4 до 12 видів мікроорганізмів з різних родів: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Bacillus*, *Haemophilus*, *Neisseria* та інші. Досліджуючи вміст уражених верхньощелепних пазух за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, виявили окрім асоціацій мікроорганізмів віруси простого герпесу і цитомегаловірус у 4 хворих 1-ї і 3-ох – 2-ї групи.

Після лікування біль голови залишився у 4 чоловік із 1-ї групи, утруднене носове дихання у 5 із 1-ї та у 1 з 2-ї групи, виділення з носа – у 4 і 2 хворих відповідно. Враховуючи мале число хворих у групах, отримані дані слід вважати попередніми. Виявлена тенденція до поліпшення результатів лікування за допомогою таблетованої форми циклоферону дає підстави продовжити застосування його при гнійних синуситах, які ускладнили ГРВІ.

Під дією ІФН розвивається цілий каскад реакцій, які проявляються на клітинному, системному та організменному рівнях. Уся їх сукупність умовно поділяється на три ефекти – противірусний, антипроліферативний та імуномодуляційний [1]. При вказаних вірусних інфекціях нас найбільше цікавлять противірусний та імуномодуля-

ційний ефекти. Потрібно відмітити, що більше 90 % протівірусної активності обумовлено ІФН- α , вироблення якого саме найбільше індукує циклоферон. Аналіз клінічних даних підтверджує, що тяжкість перебігу будь-якої вірусної інфекції можна досить швидко знизити за допомогою ІФН. [1].

Будучи важливим неспецифічним фактором протівірусної резистентності, ІФН продукується відразу після потрапляння вірусу в організм. Але для попередження розвитку інфекційного захворювання в звичайних умовах власного ІФН буває недостатньо, до того ж ряд вірусів пригнічує продукцію ендogenous ІФН, що також є підставою для застосування індуктора інтерфероноутворення [7-9].

Висновки

1. Циклоферон є ефективним у комплексному лікуванні хворих на вітряну віспу, оперізувальний герпес і ГРВІ, ускладнені синуситом.

2. Таблетовану форму цього препарату доцільно рекомендувати для широкого впровадження в лікарську практику.

Література

1. Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов: исторический и современный аспекты // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 5. – С. 28-40.
2. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 4-9.

3. Ходак Л.А. Сучасні погляди на герпесвірусні інфекції // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 4. – С. 42-44.

4. Хахалин Л.Н. Успехи и проблемы современной терапии герпесвирусных инфекций // Терапевт. архив. – 1997. – № 11. – С. 81-86.

5. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные инфекции в амбулаторной практике. // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 16-26.

6. Aerts J.G., Tan K.Y., Rietveld A.P. Chickenpox: varicella pneumonia in adults // Source Ned. Tijdschr. Geneesk. – 1998. – V. 142, N 36. – P. 1977-1979.

7. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: Метод. реком. / Под ред. А.А. Руденко. – Киев, 2000. – 24 с.

8. Erlich K.S. Management of herpes simplex and varicella-zoster virus infections // Source West J. Med. – 1997. – V. 166, N 3. – P. 211-216.

9. Johnson R.W. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. Optimal treatment // England. Source Drugs Aging. – 1997. – V 10, N 2. – P. 80-94.

MERICAL EFFICIENCY OF CYCLOFERON DURING VIRAL INFECTIONS

M.A. Andreychyn, N.H. Zavidnyuk, Yu.M. Andreychyn
SUMMARY. The patients with chickenpox, herpes zoster and purulent superior gnathic sinusitis complicates by acute respiratory viral infection were investigated. Application of tablet and injection forms of cycloferon promoted the clinical recovery and improvement of immunologic indices of the organism.

УРОЛЕСАНУ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЛЕПТОСПІРОЗІЗ СУПУТНЬОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Івано-Франківська державна медична академія

Метою дослідження була оцінка ефективності уролесану у хворих на лептоспіроз. Клініко-лабораторні дані засвідчили ефективність уролесану залежно від тяжкості хвороби, супутньої патології, виявили добру переносність препарату, а також нормалізацію показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і пептидів середньої маси (ПСМ).

Лептоспіроз залишається важливою медико-соціальною проблемою, незважаючи на широкий комплекс профілактичних заходів. Ситуація з лептоспірозу в Україні залишається досить напруженою. Перебіг хвороби в більшості випадків (60 % і більше) тяжкий – з поліорганными і полісистемними розладами і певною мірою залежить від премор-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

бідного стану [1]. Лікування хворих на лептоспіроз, особливо в поєднанні із супутньою патологією, й сьогодні залишається актуальною проблемою.

Цікавою, на нашу думку, є ідея використання в комплексному лікуванні хворих на лептоспіроз лікарського препарату уролесан. Цей оригінальний препарат рослинного походження, розроблений вченими Прикарпатського регіону, синтезований професором Ф.І. Мамчуром, впроваджений у клінічну практику академіком Є.М. Нейком. За цей вклад у медицину вони стали Лауреатами Державної премії України (1992 р.).

Уролесан отриманий з ряду рослин, зокрема, олії ялиці, олії м'яти перцевої, олії рицинової, плодів моркви дикої (рідкий екстракт), шишок хмелю (рідкий екстракт) та трави материнки (рідкий екстракт). Уролесан має дезінфікуючий і кровоочисний ефект, спазмолітичну й антисептичну дію, седативні, капілярно-зміцнювальні та десенсибілізуювальні властивості, регулює мінеральний і водний обмін в організмі [2, 3].

Без сумніву, заслуговує на увагу використання в терапії хворих на лептоспіроз уролесану, вивчення його впливу на функціональний стан нирок, печінки, дезінтоксикаційні властивості, ПОЛ. У літературі є лише поодинокі спостереження про

дію уролесану на гепатобіліарну систему, функцію нирок, а питання впливу цього препарату на перебіг лептоспірозу не висвітлено [2].

Матеріали і методи

Загальна кількість пацієнтів на лептоспіроз середнього ступеня тяжкості, включених до клінічного дослідження уролесану, склала 38 осіб, середній вік яких становив 42 роки (від 18 до 58 років), з них чоловіків було 27, жінок – 11. Діагноз у всіх пацієнтів підтверджували серологічно в РМА. У 89 % осіб лептоспіроз був спричинений *L. Icterohaemorrhagiae*. Супутню патологію визначали за допомогою клініко-анамнестичних даних. Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в обласній клінічній інфекційній лікарні з 1994 по 2001 рр. Хворі без явищ гострої ниркової недостатності отримували уролесан по 10 крапель 3 рази на день протягом 10 діб з першого дня перебування в стаціонарі. Базисна терапія включала антибіотики, дезінтоксикаційні середники.

Результати досліджень та їх обговорення

Розподіл хворих на лептоспіроз залежно від супутніх захворювань і методів лікування представлений в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих на лептоспіроз залежно від супутніх захворювань і методів лікування

Група хворих	n	Уролесан	Традиційна терапія
Без супутніх захворювань (I)	17	10	7
Супутній цукровий діабет (II)	19	10	9
Супутня патологія щитоподібної залози (III)	28	18	10
Всього	64	38	26

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних симптомів, показниками ПОЛ, рівнем ПСМ.

Захворювання в усіх хворих починалося гостро з підвищення температури тіла до 38,5-39,0 °С, ознобу, швидкого розвитку симптомів інтоксикації, міалгій у литкових м'язах, явищ нирково-печінкової недостатності.

У хворих без супутньої патології печінка була рівномірно збільшена на 1,5-3,5 см, активність АлАТ збільшувалась в 1,3-1,7 разу, загальний білірубін у період розпалу хвороби складав 120,62±10,55 мкмоль/л.

У хворих із супутнім цукровим діабетом розміри печінки не відрізнялись від таких у хворих першої групи, білірубін і активність АлАТ були ви-

щими. Так, АлАТ складала відповідно 1,35±0,33 та 2,82±0,25 ммоль/л × год (P<0,05).

У хворих з патологією щитоподібної залози розміри печінки були збільшені на 3,5-4,2 см. Активність АлАТ в середньому відрізнялася від показників у першій групі (1,9-3,1 і більше норм), рівень білірубіну був у 1,3-2,1 разу вищим, ніж у першій групі (P<0,05).

Встановлено вищий рівень продуктів ПОЛ і ПСМ у хворих із супутніми цукровим діабетом та патологією щитоподібної залози (табл. 2).

До моменту одужання знижувались концентрація білірубіну, АсАТ, АлАТ, але істотної різниці в динаміці нормалізації показників у групах порівняння не було. Застосування уролесану в комплексному лікуванні хворих не вплинуло на три-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Вміст ПСМ, МДА, дієнових кон'югатів (ДК) у хворих на лептоспіроз на тлі супутньої патології до початку лікування уролесаном

Група хворих	n	МДА, мкмоль/л	ДК, ум.од.	ПСМ ₂₅₄ , од.
Лептоспіроз без супутньої патології (I)	17	1,65±0,11	2,25±0,25	0,85±0,05
Лептоспіроз із цукровим діабетом (II)	19	1,96±0,20 P>0,1	3,33±0,25 P<0,001	1,22±0,10 P<0,01
Лептоспіроз із патологією щитоподібної залози (III)	28	2,16±0,20 P<0,001	3,52±0,20 P<0,001	1,68±0,15 P<0,001
Здорові особи	10	0,40±0,02	1,45±0,07	0,24±0,01

Примітка (тут і далі). P – достовірність різниці показників порівняно з першою групою хворих.

Таблиця 3

Показники ПОЛ і вміст ПСМ у хворих на лептоспіроз із супутньою патологією після застосування уролесану

Група хворих	n	МДА, мкмоль/л	ДК, ум.од.	ПСМ ₂₅₄ , од.
Лептоспіроз без супутньої патології (I)	10	0,69±0,09	1,88±0,15	0,44±0,05
Лептоспіроз із цукровим діабетом (II)	10	0,84±0,15 P>0,05	2,44±0,25 P<0,001	0,62±0,05 P<0,05
Лептоспіроз із патологією щитоподібної залози (III)	18	1,25±0,12 P<0,01	2,75±0,15 P<0,001	0,77±0,06 P<0,01
Здорові особи	10	0,40±0,02	1,45±0,07	0,24±0,01

валість клінічних симптомів (гарячка, жовтяниця, міалгії, загальна слабкість). Використання уролесану позитивно впливало на динаміку метаболічних показників. При застосуванні уролесану через 2 тиж. відзначали зниження активності ПОЛ і концентрації ПСМ у всіх групах хворих (табл. 3) порівняно з першим обстеженням, але показники ще не повернулися до норми (P>0,05).

У хворих, які приймали уролесан, найзначніше знизились показники в першій групі, високими вони залишались у хворих із супутніми захворюваннями щитоподібної залози (в 3 рази перевищували норму), а також із супутнім цукровим діабетом (у 2 рази перевищували норму).

При обстеженні 26 хворих, які отримували традиційну терапію, показники залишалися майже на попередньому рівні у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом і патологією щитоподібної залози (P>0,05). У хворих на лептоспіроз без супутньої патології значно зменшився рівень ПСМ₂₅₄ (0,56±0,05 ум.од., P<0,001), але був вищим, ніж у хворих, які приймали уролесан (P<0,05).

Таким чином, препарат уролесан у комплексному лікуванні хворих на лептоспіроз сприяє зниженню активності процесів ПОЛ і нормалізації антиоксидантної активності крові.

Висновок

У хворих на лептоспіроз з поєднаною патологією застосування уролесану забезпечує позитивну динаміку лабораторних показників: знижує надлишкову пероксидацію, рівень пептидів середніх молекул.

Література

1. Авдеева М.Г. Лептоспироз как заболевание с пролонгированным осложненным течением (иммунопатогенез, диагностика, прогноз, лечение, реабилитация): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.10. – М., 1997. – 32 с.
2. Нейко Е.М., Скробач Н.В. Применение уролесана, феникаберана в комплексном лечении хронических холециститов // Врачеб. дело. – 1985. – № 7. – С. 13-16.
3. Дельва Ю.В., Нейко Е.М., Шпак Б.Ю. Влияние уролесана на гемодинамику у больных хронической ишемической болезнью сердца // Там же. – 1986. – № 4. – С. 29-31.

URrLESAN IN CrMPLEX TREATMENT rF PATIENTS WITH LEPTrSPIRrSIS

O.Ya. Pryshlyak

SUMMARY. The purpose of investigation was evaluation of urolesan efficacy in complex treatment of patients with leptospirosis. Clinical and laboratory data testified to urolesan efficacy depending on disease severity, accompanied pathology, revealed high endurance of the remedy as well as normalization of indices of lipid peroxidation and medium-mass peptides.

В.А. Васильєва

РЕАКТОГЕННІСТЬ ВАКЦИН ДИФТЕРІЙНОЇ ГРУПИ В УКРАЇНІ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

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

На підставі даних післямаркетингових спостережень охарактеризовано реактогенність вакцинних препаратів дифтерійної групи на сучасному етапі в Україні. Проведено порівняльну характеристику показників післявакцинних реакцій та ускладнень серед вакцин АКДП, АДП, АДП-м, АКДП+гепВ та АКДП+ІПВ, які застосовувались в медичній практиці протягом 2000-2002 рр. Всі випадки післявакцинних ускладнень розділено за клінічними проявами та визначено причини їх виникнення. Вперше представлені дані щодо реактогенності АаКДП вакцини з ацелюлярним кашлюковим компонентом при широкому її застосуванні в Україні протягом 2002 р.

У світовій імунoproфілактиці останнім часом велику увагу приділяють створенню й використанню комбінованих вакцин. Розробка таких вакцин має вагомe значення для вирішення медичних, соціальних і економічних аспектів. Кількість багатокomпонентних вакцин з кожним роком збільшується. Лише за останні 5 років біля десятка нових комбінованих вакцин знайшли своє призначення у світі. Деякі з них містять антигени, що забезпечують розвиток імунітету до 5-6 інфекцій. Багатьма дослідженнями доведено, що імунна система дітей здатна ефективно відповідати на одночасне введення декількох антигенів повноцінним створенням антитіл [1, 2].

АКДП вакцина для профілактики кашлюку, дифтерії та правця – одна з перших комбінованих вакцин, яка на сьогодні затвердилася у програмах імунізації в усьому світі. Завдяки широкому використанню цього вакцинного препарату вдалося запобігти захворюваності серйозними й розповсюдженими інфекційними хворобами. Так, до 1975 р. у країнах, де проводилась вакцинація, захворюваність на кашлюк знизилась до 0,64-29,0 на 100 тис. населення, але залишалась без змін у країнах, де щеплення не проводились – 366,2-608,0 на 100 тис. В Україні в ці роки захворю-

ваність знизилась до 11,8 на 100 тис. населення, а протягом 1997-2001 рр. цей показник коливався у межах 2,4-4,57 [3, 4]. При високому охопленні населення (85 % і більше) вакцинацією проти дифтерії в США з 1980 р. число випадків захворюваності не перевищувало 5 за рік, причому жодного випадку хвороби не зареєстровано в 1986, 1993 і 1995 рр. [5].

Успіх, досягнутий при застосуванні вакцини АКДП, сприяв розробці нових багатокomпонентних вакцин, де АКДП вакцина була основою, до якої приєднувалися додаткові антигени. Це стало важливим кроком в галузі імунізації.

Таким чином, практичній охороні здоров'я стали доступні комбінації вакцини АКДП із цільноклітинним кашлюковим компонентом та вакциною проти гепатиту В (АКДП+геп В) або інактивованою поліомієлітною вакциною (АКДП+ІПВ). Таке вдале поєднання дозволило захистити дитячий організм відразу від 4 інфекцій. В Україні своє призначення ці комбіновані вакцини знайшли зовсім недавно та поповнили арсенал комплексних вакцин дифтерійної групи. Впровадження нових вакцин у практику імунoproфілактики сприяє спрощенню календаря профілактичних щеплень, зменшенню кількості необхідних ін'єкцій і відвідувань лікаря.

Незважаючи на всі позитивні властивості вакцини АКДП, в той же час вона залишається найбільш реактогенною. Це зумовлено кашлюковим токсином і ліпополісахаридом, які входять до складу цільноклітинного кашлюкового компонента, а також наявністю анатоксинів, які можуть сприяти розвитку місцевих і загальних реакцій.

Після щеплення АКДП вакциною виникають такі побічні реакції, як почервоніння, біль і припухлість у місці введення, підвищення температури тіла та збудження. Їх частота становить 1 випадок на 2-10 ін'єкцій. До серйозних ускладнень відносять безперервний крик, гіпертермію та судоми, частота виникнення яких менше ніж 1 на 100 щеплених [6, 7].

Матеріали і методи

Оцінка реактогенності вакцин дифтерійної групи проводилась в Україні на підставі оперативних і ретроспективних даних (раз на півріччя), отриманих з різних регіонів.

Результати досліджень та їх обговорення

Як випливає з таблиці 1, для АКДП вакцини рівень сильних місцевих реакцій не перевищував 0,01 %, сильних загальних – 0,009 % (частота за встановленими нормативними документами 4 і 1 % відповідно). За 3 роки спостережень зареєстровано 26 післявакцинних ускладнень. За клінічними даними всі випадки ускладнень розділені на такі реакції: нервової системи, алергічні, токсичні та геморагічний синдром.

Неврологічні ускладнення у вигляді енцефалітичних реакцій різного ступеня тяжкості зареєстровані у 15 дітей і проявилися фебрильними або афебрильними судомою протягом 48 год після вакцинації. При виникненні фебрильних судом патологічний стан був зумовлений провокуючою дією вакцини, тобто судоми могли з'явитися за будь-якої патології на фоні гіпертермії. Афебрильні судоми зумовлені індукованою дією вакцини і з'явилися на фоні індивідуальних особливостей організму щепленого, насамперед, в осіб з обтяженим неврологічним анамнезом. До ускладнення з боку нервової системи належить пронизливий крик, який зареєстровано в 1 дитини. Такий патологічний стан характерний для дітей перших 6 міс. життя, з'являється через декілька годин після вакцинації та триває від 3 до 5 год. За даними літератури, цей стан пов'язують із порушенням мікроциркуляції, підвищенням внутрішньочерепного тиску; реєструється він тільки при введенні вакцин, які містять цільноклітинний кашлюковий компонент [6, 8].

Алергічні реакції негайного типу у вигляді анафілактоїдних та анафілактичного шоку зареєстро-

вані у 5 дітей. Як правило, вони виникали при повторному введенні вакцини та, напевно, зумовлені чутливістю організму щепленого до компонентів вакцини: консервантів (формалін, мертіолят) або сорбентів (гідроокису алюмінію). До цієї групи віднесено також патологічну реакцію – колаптоїдний стан, який може проявитись тільки у дітей до 1 року.

Післявакцинні ускладнення у вигляді токсичних реакцій – гіпертермія, зниження апетиту, в'ялість, порушення сну – проявилися у 3 щеплених. Згідно з даними літератури, в 95 % випадків вони розвиваються в першу добу після першого або другого щеплення [8].

Геморагічний синдром зареєстровано в 1 випадку. Пусковим механізмом його розвитку вважається дія кашлюкового токсину, а клінічними ознаками – петехіальна висипка без порушення загального стану дитини.

За три роки спостережень отримано 6 повідомлень про летальні випадки. Після детального розгляду кожного з них, тільки один зареєстрований як післявакцинне ускладнення. Клінічно він проявився алергічною реакцією негайного типу – анафілактичним шоком. Інші 5 не були пов'язані з введенням вакцинного препарату, а лише мали часовий зв'язок з проведенням вакцинації: з них два випадки синдрому раптової смерті, які, за даними сучасної літератури, вважаються окремою нозологічною одиницею та за ступенем можливого причинного зв'язку з вакцинацією мало-вірогідними, ще два виникли внаслідок збігу розвитку гострої патології (вогнищевий пневмонії) зі щепленням. У таких окремих випадках вакцинація здатна пригнічувати неспецифічну антиінфекційну резистентність організму, внаслідок чого може відбуватися загострення латентно перебігаючих процесів і хронічних інфекцій. Також зареє-

Таблиця 1

Показники реактогенності вакцин дифтерійної групи, які застосовувались в Україні протягом 2000-2002 рр.

Назва вакцини	Кількість щеплених	Післявакцинні реакції, %		Післявакцинні ускладнення
		Сильні місцеві	Сильні загальні	
АКДП	5111886	0,01	0,009	26 (0,5 на 100 тис.)
АДП	1565268	0,01	0,009	0
АДП-м	8396740	0,009	0,001	1 (0,01 на 100 тис.)
АКДП+геПВ	251305	0,07	0,1	2 (0,7 на 100 тис.)
АКДП+ІПВ*	34209	0,04	0,06	0
АаКДП**	14550	0,006	0	0

Примітки: * – застосовується з 2001 р., ** – дані за 2002 р.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стровано летальний випадок у дитини з серцевою патологією, не сумісною з життям – фіброеластозом серця [8, 9].

За наявністю причинного зв'язку з вакциною або процесом вакцинації більшість зареєстрованих післявакциних ускладнень зумовлені індивідуальними особливостями організму щеплених.

Крім вакцини АКДП до дифтерійної групи вакцинних препаратів календаря профілактичного щеплення входять АДП та АДП-м анатоксини. На підставі даних моніторингу за побічною дією та джерел літератури вважається, що вони є слабкоректогенними, що обумовлено відсутністю кашлюкового компонента [6].

Так, для АДП анатоксину частота сильних місцевих реакцій не перевищувала 0,01 %, сильних загальних – 0,009 %, а післявакцині ускладнення не реєструвалися взагалі.

Для АДП-м анатоксину частота сильних місцевих реакцій складала не більше 0,009 %, сильних загальних – 0,001 %. Після імунізації АДП-м анатоксином отримано 7 повідомлень про післявакцині ускладнення – з них тільки одне віднесено до «дійсного» ускладнення, яке клінічно проявилось алергічною реакцією у вигляді кропивниці на фоні обтяженого алергологічного анамнезу життя. У цьому випадку «побічний ефект» вакцинації індукований дією вакцини та обумовлений індивідуальними особливостями організму щепленого. Решта 6 ускладнень віднесені до «містичних», вони заслуговують особливої уваги. Так, при проведенні вікової ревакцинації АДП-м анатоксином однієї серії певного виробника, в учнів одного класу спостерігалися однотипні клінічні прояви у вигляді анафілактоїдних реакцій. Після ретельного розслідування встановлено, що причиною ускладнення був відповідний настрій дітей у колективі, коли розвиток клінічних проявів хоча б в однієї дитини призводить до масового пред'явлення скарг. Такі випадки відомі з матеріалів ВООЗ, коли при застосуванні аналогічної вакцини 160 учням однієї школи та класу у 22 були однотипні скарги на погане самопочуття та розвиток неприємності [10].

Щодо реактогенності нових комбінованих вірусно-бактерійних вакцин «АКДП+гепВ», «АКДП+ІПВ», то вона може дорівнювати або ледь перевищувати реактогенність вакцин, що їх комбінують.

За три роки проведення моніторингу відзначено, що частота сильних місцевих реакцій для вакцини «АКДП+гепВ» не перевищувала 0,07 %, для «АКДП+ІПВ» – 0,04 %, а для АКДП – 0,01 %, сильних загальних – 0,1, 0,06 та 0,01 % відповідно.

З отриманих результатів видно, що відсоток сильних місцевих і загальних реакцій більший у комбінованих вакцинних препаратах (АКДП+гепВ та АКДП+ІПВ), але при цьому порушення стану здоров'я утримуються 1-2 дні і не потребують госпіталізації, в той же час після введення АКДП вакцини сильні післявакцині реакції тримаються до 1-4 днів та переважна їх більшість потребує госпіталізації.

Крім того, при застосуванні вакцини «АКДП+гепВ» зареєстровано два випадки післявакциних ускладнень, які клінічно проявилися енцефалітичними реакціями на фоні обтяженого неврологічного анамнезу та були пов'язані безпосередньо з процесом вакцинації й обумовлені індивідуальними особливостями організму.

Потрібно відзначити, що 70-80 % вакцинованих мають несприятливий преморбідний фон, хоча і не мають безпосередніх протипоказань до вакцинації. Це свідчить про необхідність розробки й впровадження в практику індивідуальних підходів до імунізації дітей груп ризику менш реактогенними вакцинними препаратами дифтерійної групи з ацелюлярним кашлюковим компонентом.

Починаючи з 2002 р., в Україні, крім АКДП вакцини з цілюклітинним кашлюковим компонентом, почали проводити щеплення вакциною дифтерійної групи з ацелюлярним кашлюковим компонентом АаКДП. Завдяки низькій реактогенності вона знайшла широке застосування в багатьох країнах світу при проведенні первинного вакцинного комплексу та ревакцинації, особливо у дітей з обтяженим неврологічним анамнезом життя або сильними післявакциними реакціями, ускладненнями на попередню вакцинацію АКДП вакциною. Ці дані були підтверджені не тільки при проведенні Програми клініко-епідеміологічного спостереження щодо застосування вакцини АаКДП у нашій країні, але й в процесі післямаркетингового моніторингу в 2002 р.

Згідно з цими даними, частота сильних місцевих реакцій не перевищувала 0,006 %, сильні загальні реакції та післявакцині ускладнення не реєструвалися взагалі.

Висновки

1. Реактогенність вакцин дифтерійної групи зменшується в напрямку від вакцини АКДП до АДП-м анатоксину.

2. Серед інших вакцинних препаратів дифтерійної групи суттєвої різниці між показниками сильних місцевих і загальних реакцій не спостерігалось.

3. Поки неможливо повністю уникнути виникнення післявакцинних ускладнень. Багаторічний світовий досвід вакцинопрофілактики зазначає, що вакцинація є найбільш ефективним засобом запобігання масовим інфекціям. Збиток від інфекційних захворювань значно перевершує збиток від вакцинації.

Література

1. Медуницын Н.В. История, принципы конструирования комбинированных вакцин и проблемы вакцинопрофилактики при их применении // Микробиология. – 2001. – № 1. – С. 90-94.
2. Учайкин В.Ф. Вакцинопрофилактика инфекционных болезней: настоящее и будущее // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1997. – № 1. – С. 10-14.
3. Распространение и эпидемиологическая характеристика важнейших инфекционных болезней человека в Украинской ССР (1942-1972 гг.). – Киев, 1976. – С. 208-217.
4. Чудная Л.М., Красюк Л.С., Оксик В.Г. и др. Эпидемиологическая ситуация по коклюшу в Украине // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. зб. – Київ, 2002. – Вип. 29. – С. 63-66.
5. Баранов А.А., Ваганов Н.Н., Кагавнов Б.С. Вакцинопрофилактика в России: лучше, чем было, но хуже, чем надо // Росс. педиатр. журн. – 1998. – № 2. – С. 35-41.
6. Медуницын Н.В. Вакцинология. – М.: Триада-Х, 1999. – 272 с.

7. Cody C.L., Baraff L.J., Cherry J. D. et al. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DP immunization in infants and children // Pediatrics. – 1981. – V. 68. – P. 650-660.

8. Харит С.М., Лакоткина Е.А., Черняева Т.В. Клинико-лабораторные критерии диагностики, терапии и профилактики поствакцинальных осложнений: Пособие для врачей. – Санкт-Петербург, 2001. – 86 с.

9. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика. – М., 2003. – 138 с.

10. Bulletin of the World Health Organization. – 2001. – V. 79. – P. 764-770.

REACTOGENEITY OF VACCINES OF DIPHTHERIAL GROUP IN UKRAINE NOWADAYS

V.A. Vasylyeva

SUMMARY. It was characterized the reactogenicity of vaccine preparations of diphtherial group nowadays in Ukraine, basing on the data of postmarketing observations. The comparative characteristics of the indices of postvaccine reactions and complications among vaccines DTwP, DT, DTwP Hep B, DTwP IPV which have been used in medicine during 2000-2002. All the cases of postvaccine complications were divided according to clinical manifestations and it was found out the reasons of their occurrence. The data concerning the reactogenicity of DTPa vaccine at its wide using in Ukraine during 2002 are presented for the first time.

© Пипа Л.В., Крамарев С.О., 2004
УДК 616.993.1.-053.2

Л.В. Пипа, С.О. Крамарев

ЗАГАЛЬНО-АДАПТИВНІ РЕАКЦІЇ ДІТЕЙ З НАБУТИМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ

Вінницький Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ)

Вивчали резистентність організму дітей з набутих токсоплазмозом на основі визначення у них характеру загально-адаптивних реакцій (ЗАР) за допомогою лейкоцитарної формули крові. Визначено особливості ЗАР у 50 здорових і 69 дітей з токсоплазмозом віком 7-16 років. Виявлено, що у дітей з токсоплазмозом ЗАР із саногенетичним потенціалом спостерігалися у 2,6 разу рідше, ніж

у контрольній групі ($P < 0,001$), а з дезадаптивним і патогенетичним потенціалом – у 2,4 разу частіше ($P < 0,001$). Особливо часто останні були у дітей з хронічним перебігом токсоплазмозу, а саме з очною та нейротрофічною формами. Після комплексного лікування у дітей з гострим перебігом токсоплазмозу характер ЗАР майже нормалізувався. У дітей з хронічним перебігом набутого токсоплазмозу

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мозу не настало їх повного відновлення, що є приводом для призначення цим дітям у подальшому адаптивно-коригуючих засобів.

Загально-адаптивні реакції є дзеркальним відображенням резистентності та реактивності організму людини [1-3]. Саме їх станом можна пояснити індивідуальну варіабельність патогенезу та клінічних проявів, хронічний прогресивний перебіг опортуністичних інфекцій, до яких належить токсоплазмоз. Розроблено [2] критерії для їх визначення на основі лейкоцитарної формули, виділяючи такі реакції як стрес, тренування, активації та переактивації, які можуть бути гармонійними або напруженими. При цьому вважають, що узгоджені реакції підвищеної та спокійної активації, тренування на середніх і високих рівнях реактивності мають саногенетичний потенціал, неузгоджені та напружені реакції тренування та активації – дезадаптивний, стрес-реакції та переактивація – патогенетичний. Дезадаптивні реакції характерні для проміжного стану між хворобою і здоров'ям. Дослідники показали, що викликаючи цілеспрямовану необхідну адаптаційну реакцію організму на певному рівні реактивності, можна підійти до управління резистентністю організму [1, 4, 5].

Матеріали і методи

Вивчали характер загально-адаптивних реакцій у 81 дитини з різним перебігом і формами набутого токсоплазмозу. До контрольної групи ввійшли інфіковані (22) та неінфіковані (28) токсоплазмозною інфекцією здорові діти. Вік хворих і здорових дітей 7-16 років. Це обумовлено тим, що набутий токсоплазмоз, особливо його хронічний перебіг, діагностувався саме у такому віці.

Результати досліджень та їх обговорення

При порівняльному аналізі загально-адаптивних реакцій організму обстежених здорових і хворих дітей з токсоплазмозом виявлено суттєві відмінності їх варіантів. Так, у здорових дітей (n=28), в яких не виявлено антитіл до *T. gondii*, саногенетичні реакції (повноцінні реакції активації та тренування) спостерігалися у 67,9 %, дезадаптивні (реакції тренування та активації з ознаками напруги) – у 10,7 %, патогенетичні реакції (стресу та переактивації) мали місце у 21,4 % дітей. У групі здорових дітей, в яких виявлено стійкі титри антитіл класу IgG до *T. gondii* (n=22), саногенетичні, дезадаптивні та патогенетичні реакції виявлено

у 67,3, 13,6 та 22,7 % відповідно. При зіставленні ці групи дітей за кількістю фізіологічних і патологічних реакцій не відрізнялися, тому ми їх об'єднали в одну контрольну групу (n=50). Загально-адаптивні реакції з саногенетичним потенціалом переважали у 33 дітей (66 %), у 6 (12 %) виявлено дезадаптивні реакції; патогенетичні реакції мали місце в 11 дітей контрольної групи (22 %). Нами вперше вивчено спектр ЗАР у здорових дітей препубертатного та пубертатного віку. Отримані дані відрізняються від результатів обстеження здорових дорослих осіб [6]. Так, ЗАР із саногенетичним потенціалом у них мали місце у 88 % обстежених, тобто значно частіше, ніж у дітей віком 7-16 років. У здорових дорослих не виявлялись патогенетичні реакції, на відміну від здорових дітей. Враховуючи отримані результати досліджень і вік обстежених дітей (7-16 років), можна думати, що такий спектр ЗАР є відображенням зниженої реактивності та напруженості, особливо нейроендокринного та імунного стану у цій віковій категорії дітей, на що вказують ряд авторів [2, 7].

ЗАР із саногенетичним потенціалом виявлено у 17 хворих дітей з набутим токсоплазмозом (24,6 %), що у 2,6 разу рідше, ніж у здорових осіб ($P<0,001$), дезадаптивним – у 15 (21,7 %), патогенетичним – у 37 (53,7 %), що у 2,4 разу частіше, ніж у контрольній групі дітей ($P<0,001$).

Патогенетичні ЗАР крові у дітей (табл. 1) є маркерами ризику виникнення маніфестного токсоплазмозу ($RR=4,10$), в той час як саногенетичні реакції свідчать про відносну резистентність організму щодо виникнення активного інфекційного процесу ($RR=0,17$), обумовленого *T. gondii*.

Вивчили ЗАР залежно від перебігу токсоплазмозної інфекції у хворих дітей (табл. 2).

Так, при гострому перебігу токсоплазмозу (n=12) саногенетичні реакції мали місце у 4 дітей

Таблиця 1

ЗАР у здорових дітей
та у дітей з набутим токсоплазмозом

Тип ЗАР	Групи дітей				Р
	основна, n=69		контрольна, n=50		
	абс.	%	абс.	%	
Саногенетичний	17	24,6	33	66,0	<0,001
Дезадаптивний	15	21,7	6	12,0	>0,05
Патогенетичний	37	53,7	11	22,0	<0,001

Примітка. P – достовірність різниці між типами загально-адаптивних реакцій у хворих і здорових (контроль) дітей.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

ЗАР у дітей з гострим і хронічним перебігом набутого токсоплазмозу

Тип ЗАР	Токсоплазмоз				Контрольна група, n=50		RR	
							Токсоплазмоз	
	гострий, n=12		хронічний, n=57				гострий	хронічний
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Саногенетичний	4	33*	13	23*	33	66	0,26	0,15
Деадаптивний	3	25	12	21	6	12	2,44	1,96
Патогенетичний	5	42	32	56*	11	22	2,53	4,54

Примітка (тут і далі). * – достовірність різниці між типами ЗАР у здорових дітей (контроль) та дітей з гострим і хронічним перебігом набутого токсоплазмозу ($P<0,05$).

(33 %), деадаптивні – у 3 (25 %) і патогенетичні – у 5 (42 %). Саногенетичний потенціал представлено реакціями тренування (2 випадки) та підвищеної активації (2) середніх рівнів реактивності. Деадаптивні реакції у дітей з гострим перебігом токсоплазмозу представлено напруженою активацією з низькими рівнями реактивності (3). Патогенетичні реакції, які переважали у цих дітей, представлені переактивацією з різними рівнями реактивності (5). Реакцій на кшталт гострого або хронічного стресу у цій групі дітей не було. При порівняльному аналізі виявлено відмінності спектру ЗАР у здорових дітей та дітей з гострим перебігом токсоплазмозу. Так, у хворих дітей реакції зі саногенетичним потенціалом спостерігались рідше ($P<0,02$), а патогенетичні реакції – у 2 рази частіше, ніж у контрольній групі дітей, однак різниця була недостовірною. Відсутність ЗАР типу стресу у дітей з гострим перебігом токсоплазмозу могла обумовити циклічний перебіг хвороби з формуванням нестерильного імунітету. При хронічному токсоплазмозі (n=57) саногенетичні реакції мали місце у 13 дітей (23 %), що у 2,8 разу рідше, ніж у контрольній групі ($P<0,001$). Деадаптивні реакції були у 12 дітей (21 %, $P>0,05$), патогенетичні – у 32 (56 %), що у 2,5 разу частіше, ніж у здорових дітей ($P<0,001$).

Ми простежили й характер ЗАР у хворих дітей залежно від основних клінічних форм хронічного токсоплазмозу (табл. 3).

Серед дітей з очним токсоплазмозом саногенетичні реакції мали місце у 5 (38 %) і були представлені реакціями тренування високого (2 дитини) та середнього (2) рівнів реактивності, підвищеної активації з високими рівнями реактивності (2). Деадаптивні реакції виявлені у 4 дітей (31 %) і патогенетичні – у 4 (31 %), які проявились гострим (1) і хронічним (2) стресом й переактивацією (1). Разом ЗАР з деадаптивним і патогенетичним потенціалом виявлено у 61,6 % хворих дітей з офтальмотоксоплазмозом, що у 1,8 разу частіше, а саногенетичні реакції – в 1,8 разу рідше, ніж у контрольній групі дітей. У групі хворих дітей, в яких патогенетичні реакції виявлено у вигляді стресу, спостерігався рецидивний перебіг нейрохоріоретиніту. Деадаптивні реакції є маркером ризику виникнення очної форми токсоплазмозу.

При нейротрофічній формі токсоплазмозу переважали ЗАР з патогенетичним потенціалом. Вони мали місце у 13 дітей (81 %), тобто в 3,5 разу частіше, ніж у контрольній групі ($P<0,001$), і реалізувались переактивацією (у 6), гострим (у 3) та хронічним стресом (у 4 дітей). Деадаптивні реакції мали місце у 2 дітей (13 %) за типом напру-

Таблиця 3

ЗАР у дітей з різними формами хронічного набутого токсоплазмозу

Тип ЗАР	Очний токсоплазмоз, n=13		Нейротрофічний токсоплазмоз, n=16		Інші, n=28		Контрольна група, n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Саногенетичний	5	38	1	6*	7	25*	33	66
Деадаптивний	4	31	2	13	6	21	6	12
Патогенетичний	4	31	13	81*	15	54*	11	22

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

женої активації низьких рівнів реактивності. Сано-генетичні реакції відзначено лише в одному випадку з нейротрофічною формою токсоплазмозу. Деадаптивні реакції, які характерні для проміжного стану між хворобою і здоров'ям, та патогенетичні реакції разом у цій групі дітей склали 93,8 %, що в 2,8 разу частіше, ніж у дітей контрольної групи ($P<0,001$).

Таким чином, нейротрофічна форма токсоплазмозу з колоподібною і тотальною алопецією розвивається переважно на фоні патогенетичних реакцій, серед яких переважають реакції за типом гострого та хронічного стресу, що й обумовлює їх торпідний перебіг й низьку ефективність терапії, схильність до рецидивів.

В активну фазу хронічного токсоплазмозу у дітей з іншими клінічними проявами даної інвазії ЗАР із саногенетичним потенціалом мали місце у 7 (25 %), що в 2,6 разу рідше, ніж у дітей контрольної групи ($P<0,001$). Серед них були повноцінні реакції тренування (1 випадок) та активації (6) з високими та середніми рівнями реактивності. ЗАР тренування та активації з ознаками перенапруги траплялись у 6 дітей (21 %). Патогенетичні реакції виявлено у 15 дітей (54 %). Вони проявилися гострим стресом у 3 дітей та переактивацією у 12. Разом деадаптивні та патогенетичні реакції мали місце у 75 % дітей цієї групи, що у 2,2 разу більше, ніж у здорових ($P<0,01$). Однак у них не виявляли патогенетичні реакції на кшталт хронічного стресу, які досить часто виявлялись у дітей з нейротрофічною формою токсоплазмозу. Перебіг токсоплазмозу у цій групі дітей був сприятливішим і терапія була ефективнішою.

Крім того, слід зазначити, що збільшення числа моноцитів від вікової норми (5-6) свідчить про напруженість РЕС, а їх зменшення – про її знижену активність (2). У таблиці 4 відображено рівень моноцитів у дітей контрольної та основної групи.

У 17 дітей контрольної групи (34 %) мав місце моноцитоз, і лише у 5 (10 %) спостерігалась моноцитопенія. У 38 хворих дітей (55 %) виявлено підвищення рівня моноцитів у крові, у 15 (22 %) – моноцитопенія, тобто моноцитоз в основній групі дітей виявляли в 1,6 разу ($P<0,05$), а моноцитопенію – у 2,2 разу частіше, ніж у здорових. Однак у дітей з гострим перебігом токсоплазмозу моноцитоз був у 67 %, що майже в 2 рази частіше, ніж у здорових дітей ($P<0,05$). Моноцитопенія мала місце лише в одній дитині (8 %). При хронічному токсоплазмозі моноцитоз був у 53 % хворих дітей, а моноцитопенія – у 25 %, що в 2,5 разу частіше, ніж

Таблиця 4

Рівень моноцитів у здорових і хворих дітей з набутим токсоплазмозом

Рівень моноцитів	Група дітей					
	основна, n=69				контрольна, n=50	
	абс.		%		абс.	%
Моноцитоз	38		55*		17	34
Моноцитопенія	15		22		5	10
За перебігом						
	гострий, n=12		хронічний, n=57		контрольна, n=50	
Моноцитоз	8	67*	30	53	17	34
Моноцитопенія	1	8	14	25*	5	10

в контрольній групі ($P<0,05$). У дітей з очною формою токсоплазмозу зниження активності РЕС (наявність моноцитопенії) мало місце у 4 (30,8 %), її напруженість (моноцитоз) – у 5 дітей (38,9 %). Однак моноцитопенія є потужним фактором ризику виникнення саме такої клінічної форми токсоплазмозу у дітей. При нейротрофічній формі токсоплазмозу моноцитопенія траплялась лише у 2 дітей (13 %), а моноцитоз мав місце у 11 (69 %), що майже у 2 рази частіше, ніж у дітей контрольної групи ($P<0,05$). Саме моноцитоз є маркером ризику виникнення нейротрофічної форми токсоплазмозу. Ці дані, разом зі збільшенням індексу співвідношення лімфоцитів до гранулоцитів, про що свідчить спектр ЗАР у цих дітей, підтверджують наявність автоімунного механізму в складному патогенезі токсоплазмозної алопеції. При інших клінічних формах токсоплазмозу моноцитоз був у 14 дітей (50 %), моноцитопенія – у 8 (28,6 %), однак саме моноцитопенія є ризиком розвитку інших клінічних форм токсоплазмозу. Таким чином, моноцитопенія і моноцитоз є маркерами ризику виникнення маніфестного токсоплазмозу у дітей.

Збільшення числа еозинофілів свідчить про глюкокортикоїдну недостатність: при реакціях тренування й активації – про відносну, а при стресі – про абсолютну [4]. У контрольній групі еозинофілія мала місце у 3 дітей (6 %), в основній – у 11 (15,9 %), тобто в 2,7 разу частіше ($P<0,05$). Особливо часто виявлялась еозинофілія у дітей з очною формою токсоплазмозу (33,3 %). У 2 дітей еозинофілія спостерігалась на фоні реакції стресу, що є свідченням вираженої недостатності глюкокортикоїдної функції наднирників. Ці патологічні відхилення мали

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

місце майже у всіх дітей з універсальною алопецією (тотальна алопеція, відсутність росту брів, вій, наявність змін з боку нігтів).

Таким чином, тип ЗАР визначає характер адаптивно-компенсаторних механізмів організму дитини і обумовлює перебіг захворювання і його прогноз. У дітей з набутим токсоплазмозом має місце як напруженість клітин PEC (55,1 %), свідченням якої є моноцитарна реакція крові, так і зниження її активності (21,7 %), яке проявлялося моноцитопенією. Особливо вираженим був моноцитоз у дітей з гострим перебігом (66,7 %) та нейротрофічною формою хронічного токсоплазмозу (68,8 %). Моноцитопенія найчастіше виявлялась у дітей з очним токсоплазмозом (30,2 %). Патогенетичні типи ЗАР, моноцитопенія і моноцитоз є маркерами ризику виникнення маніфестних форм токсоплазмозу у дітей та його хронізації [8]. Крім того, серед хворих достовірно частіше виявляється еозинофілія як ознака глюкортикоїдної недостатності. Все це є свідченням того, що діти з маніфестною набутотоу токсоплазмозною інфекцією потребують включення в комплексну терапію препаратів з адаптивно-коригуючою дією.

У лікуванні токсоплазмозу поряд з етіотропними призначали патогенетичні засоби, які включали імуномодулятори та адаптогени, що, поряд з обмеженням активності інфекційного процесу, призвело до позитивних змін з боку ЗАР у хворих дітей (табл. 5).

Так, після лікування саногенетичні реакції були у 39 дітей (48 %), тобто в 2 рази частіше, ніж до лікування ($P<0,01$). Деадаптивні реакції мали місце у 31 дитини (38 %), що також достовірно більше ($P<0,05$), ніж до лікування. Патогенетичні реакції спостерігалися в 11 дітей (14 %), що в 3,9 рази менше, ніж у дітей до лікування, тобто в активний період інвазії ($P<0,001$).

Ми простежили динаміку загально-адаптивних реакцій залежно від перебігу токсоплазмозу (табл. 6).

Таблиця 5

Динаміка типів ЗАР у дітей з токсоплазмозом до і після лікування

Тип ЗАР	Група дітей			
	до лікування, n=69		після лікування, n=81	
	абс.	%	абс.	%
Саногенетичний	17	24	39	48*
Деадаптивний	15	22	31	38*
Патогенетичний	37	54	11	14*

При гострому токсоплазмозі після проведеного лікування у 9 (60 %) дітей відзначено саногенетичні реакції, що в 1,8 рази частіше, ніж до лікування; у 6 дітей (40 %) мали місце реакції з деадаптивним потенціалом; патогенетичних реакцій, які спостерігались у 42 % дітей з гострим перебігом токсоплазмозу, після проведеного лікування не було виявлено ($P<0,01$). Реакції саногенетичного характеру реалізувалися повноцінними реакціями активації (7) та тренування (2 дітей). Деадаптивні реакції встановили у вигляді напруженої активації (6 дітей).

При хронічному токсоплазмозі після проведеного лікування спектр ЗАР, який є відображенням резистентності та реактивності організму, також покращився, однак не так виражено, як у дітей з гострим перебігом токсоплазмозу. Саногенетичні реакції мали місце у 30 (45 %) дітей, що у 2 рази частіше, ніж до лікування ($P<0,01$). Деадаптивні реакції були у 25 (38 %) дітей. ЗАР з патогенетичним потенціалом спостерігались в 11 (17 %) дітей, що в 3,7 рази рідше, ніж до лікування ($P<0,001$).

Простеживши за динамікою ЗАР при хронічному токсоплазмозі залежно від клінічних форм, які найчастіше траплялись серед обстежених дітей, отримали такі результати. При очній формі токсоплазмозу (n=16) після проведеного лікування реакції із саногенетичним потенціалом виявлено у

Таблиця 6

Динаміка типів ЗАР у дітей з токсоплазмозом до і після лікування залежно від перебігу недуги

Тип ЗАР	Гострий токсоплазмоз				Хронічний токсоплазмоз			
	до лікування, n=12		після лікування, n=15		до лікування, n=57		після лікування, n=66	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Саногенетичний	4	33	9	60	13	23	30	45*
Деадаптивний	3	25	6	40	12	21	25	38*
Патогенетичний	5	42	0	0*	32	56	11	17*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

9 (56 %) дітей, дезадаптивним – у 6 (38 %), патогенетичні реакції мали місце лише в однієї дитини (6 %) з очною формою токсоплазмозу, що в 4,8 разу менше, ніж до лікування ($P < 0,05$). Спектр саногенетичних реакцій представлено тренуванням з високими і середніми рівнями реактивності (5 осіб) та повноцінними реакціями активації із середніми та високими рівнями реактивності (4). Серед ЗАР з патогенетичним потенціалом у хворих дітей з офтальмотоксоплазмозом після проведеного лікування були напружені реакції тренування та активації. Слід відзначити, що у пацієнтів з очною формою токсоплазмозу після проведеного лікування утримується великий відсоток дезадаптивних реакцій (38 %), що є несприятливим прогностичним фактором. У цих дітей під дією тригерних факторів може настати рецидив хвороби, тому вони потребують активного диспансерного спостереження і лабораторного контролю. Їм показано призначення адаптивно-коригуючих засобів. Крім того, помічено, що у дітей, в яких спостерігалось різке підвищення титрів специфічних антитіл класу IgG на фоні регресу клінічних проявів хвороби (3 дитини), серед ЗАР спостерігались реакції підвищеної активації з високими рівнями реактивності.

Серед дітей з нейротрофічною формою токсоплазмозу саногенетичні реакції виявили у 6 (27,3 %), дезадаптивні – у 9 (41,0 %), патогенетичні – у 7 (32%). Тобто кількість реакцій із саногенетичним потенціалом збільшилась у 4,3 разу, дезадаптивні реакції виявлялись у 3,2 разу, патогенетичні – у 2,5 разу рідше ($P < 0,01$) порівняно з їх частотою до лікування. Саногенетичні реакції були представлені реакціями спокійної та підвищеної активації із середніми та високими рівнями реактивності. Серед ЗАР з патогенетичним потенціалом спостерігались реакції переактивації. Реакції гострого або хронічного стресу, які мали місце у цій групі дітей в період активності інфекційного процесу, після лікування не виявлялись. В цілому, динаміка ЗАР у цій групі дітей була позитивною, однак велика кількість дітей з дезадаптивними реакціями низьких рівнів реактивності разом з патогенетичними реакціями (72,7 %) та мала – з підвищеною активністю з високими рівнями реактивності (18,6 %) є прогностично несприятливими щодо вірогідності рецидивів захворювання, так як є свідченням зниженої резистентності та реактивності дітей з нейротрофічною формою токсоплазмозу. Ці діти також потребують активного спостереження і лабораторного контролю

титрів специфічних антитіл, імунограми та ЗАР. Їм слід продовжувати призначення адаптивно-коригуючих засобів під контролем загальної формули крові та імунограми.

ЗАР із саногенетичним потенціалом мали місце у 15 (54 %) дітей з іншими формами токсоплазмозу, з дезадаптивним – у 10 (35 %), патогенетичним – у 3 (11 %). В цілому, динаміка ЗАР у цій групі дітей після проведеного лікування була позитивною, тобто, реакції із саногенетичним потенціалом виявляли у 2,1 разу частіше ($P < 0,05$), а патогенетичні реакції – у 5 разів рідше, ніж до лікування ($P < 0,001$). Серед ЗАР саногенетичного спектру переважали реакції спокійної активації з високими та середніми рівнями реактивності (9 дітей) і підвищеної активації з високими рівнями реактивності (4). Дезадаптивні реакції були у вигляді напружених реакцій тренування (2) та активації (8). Серед ЗАР з патогенетичним потенціалом відзначено переактивацію (3 дітей). Таким чином, у цієї групи дітей також достатньо часто траплялися реакції з дезадаптивним потенціалом, що разом з патогенетичними реакціями становить 46,6 %. Це є показанням до проведення їм активного диспансерного нагляду. Крім того, помічено, що у всіх дітей з рецидивним перебігом (4) мали місце дезадаптивні реакції з низькими рівнями реактивності. У дітей, в яких спостерігався ріст специфічних антитіл класу IgG після лікування і вгасання активного токсоплазмозного процесу, мали місце реакції підвищеної активації.

Як до лікування, так і після нього ми простежили рівень моноцитів та еозинофілів.

Так, моноцитоз як ознака напруженості клітин РЕС мав місце у 51 (62,9 %) дитини з токсоплазмозом після проведеної терапії, з них: у 10 дітей з гострим (66,7 %) та у 41 (62,2 %) – з хронічним токсоплазмозом. Моноцитопенія як ознака пригнічення функціональної активності РЕС мала місце у 7 (8,6 %) дітей, з них: у 1 дитини (6,7 %) після лікування гострого токсоплазмозу та у 6 (9,1%) – з хронічною інвазією, що в 2,4 разу рідше, ніж до терапії ($P < 0,05$). Еозинофілія, яка є ознакою зниженої активності глюкокортикоїдної функції наднирників, мала місце у 15 (18,5 %) дітей, тобто майже як і до лікування.

Висновки

1. Після проведеної комбінованої терапії токсоплазмозу спектр ЗАР у дітей покращився: збільшилась кількість пацієнтів із саногенетичним

потенціалом, значно зменшилась кількість дітей з патогенетичними реакціями, у 2,4 рази рідше виявляли моноцитопенію.

2. У більшості дітей, в яких на фоні проведеної терапії і регресу клінічних проявів захворювання мало місце підвищення специфічних антитіл класу IgG, спостерігались реакції підвищеної активації.

3. У більшості дітей з рецидивним перебігом хронічного токсоплазмозу розвинулись дезадаптивні реакції з низькими рівнями реактивності. Все це є свідченням того, що після лікування не у всіх дітей відновились ЗАР із саногенетичним потенціалом.

4. Після закінчення курсу етіотропної терапії таким хворим слід продовжити лікування адаптивно-коригуючими засобами під контролем аналізу крові та імунограми.

5. Тип ЗАР організму зумовлює характер взаємодії механізмів саногенезу, факторів агресії та захисту, і в кінцевому підсумку зумовлює прогноз хвороби.

Література

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1990. – 224 с.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – М.: Имедис, 1998. – 656 с.
3. Дземан М.І. Загальноадаптивні реакції – критерій резистентності та реактивності організму у практиці лікаря інтерніста // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 43-48.
4. Жданова Л.А., Русова Т.В. Роль адаптационных реакций в формировании здоровья школьников // Росс. педиатр. журн. – 1999. – № 2. – С. 52-56.
5. Ткаченко С.К., Булак Г.В., Пясецкая Н.М. Гематологические индексы в оценке особенностей течения сепсиса у недоношенных детей // Современная педиатрия. – 2004. – № 1(2). – С. 89-93.

6. Починок Т.В., Омельченко Л.І., Чернишов В.П. та ін. Стан імунітету у дітей раннього шкільного віку м. Києва в динаміці спостереження // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – № 1. – С. 21-26.

7. Garkavi L., Kvakina E., Shikhlyarova A. et al. Mechanism and ways of adaptation to environment in the theory of general nonspecific adaptational reactions // World Congr. Internat. Soc. For Adaptation Medicine. – Franuingam, 1997. – P. 135.

8. Thompson R.J., Gustafson K.A. Adaptation to chronic childhood illness. – Amer. Psychol. Association, 1995. – 550 p.

9. Selye H., Tuchweber B. Stress in relation to aging and disease // Hypothalamus, pituitary and aging. – Springfield, 1976. – P. 191-197.

GENERALLY-ADAPTIVE REACTIONS IN CHILDREN WITH ACQUIRED TOXOPLASMOSIS

L.V. Pyra, S.O. Kramariev

SUMMARY. The investigation of organism resistance in children with acquired toxoplasmosis on the basis of determining in them the character of generally-adaptive reactions (GAR) with the help of leucocytal blood count was carried out. The character of GAR in 50 healthy and 69 children with toxoplasmosis was determined. Their age was from 7 to 16. It was found out that in children with toxoplasmosis GAR with sanogenetic potential occurred in 2,6 times less than in control group children ($P < 0,001$), but with desadaptive and pathogenetic potential – in 2,4 times more frequently ($P < 0,001$). Particularly the latter occurred often in children with chronic course of toxoplasmosis namely in children with ocular and neurotrophic forms. After complex treatment in children with acute course of toxoplasmosis the character of GAR almost didn't differ from this in healthy children. In children with chronic course of acquired toxoplasmosis didn't come their full recovery that is the ground for administration to these children in further the adaptively correcting remedies.

В.С. Копча

ОСОБЛИВОСТІ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦІЇ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ШИГЕЛЬОЗУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

При обстеженні 48 хворих на гострий шигельоз Флекснера 2а, який перебігав на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу, встановлено, що більш інформативним показником формування реконвалесцентного носійства шигел (субклінічного перебігу дизентерії) є виявлення ДНК збудника за допомогою ПЛР не у випорожненнях, а в зішкребку зі слизової оболонки прямої кишки. Доведено, що шигельоз у ВІЛ-інфікованих осіб у I-II клінічних стадіях перебігає не тяжче, ніж у хворих без імунodefіциту, однак ВІЛ-інфекція/СНІД навіть при безсимптомній формі сприяє тривалому субклінічному перебігу шигельозу.

Загальновизнано, що шигельоз – інфекція, яка самолімітується і, як правило, закінчується повним видужанням. Проте особливості перебігу цього захворювання у ВІЛ-інфікованих осіб вивчені недостатньо, зокрема не відома швидкість і повнота звільнення організму від патогенних ентеробактерій.

Відомо, що під впливом ВІЛ виснажується субпопуляція клітин CD4, пригнічується їх реакція на антигени та порушуються інші функції. Адже в основі імунodefіциту при ВІЛ-інфекції лежить прогресуюче зменшення кількості CD4-лімфоцитів, що є результатом їх постійного руйнування та недостатнього поповнення з клітин-попередників. Щодня з інфікованих клітин вивільняється 10^9 - 10^{10} вірусних часток і така ж кількість нових клітин підлягає ураженню ВІЛ та гине. Однак протягом тривалого часу клінічних проявів цієї недуги немає [1-3].

Так, I клінічна стадія ВІЛ/СНІДу (асимптомний перебіг або персистуюча генералізована лімфаденопатія) характеризується відсутністю будь-яких клінічних проявів захворювання. У крові таких хворих вдається виявити антитіла до антигенів ВІЛ. Рівень РНК ВІЛ у крові досить довго залишається низьким, маскуючи дуже швидкі темпи реплікації вірусу та його руйнування у лімфоїдній тканині.

Синдром ПГЛ (персистуюча генералізована лімфаденопатія) є типовим проявом ВІЛ-інфекції на ранніх і середніх стадіях захворювання, однак не має прогностичного значення. Доведено, що у ВІЛ-інфікованих хворих з ПГЛ прогресія до стадії СНІДу (за визначенням CDC) відбувається так само, як і в хворих без ПГЛ-синдрому. Адже як у період клінічної латенції, так і при ПГЛ вірус ніколи не перебуває в дійсно латентному стані. У цей період відзначається поступове зниження рівня CD4-лімфоцитів, у середньому зі швидкістю 0,05-0,07 Г/л на рік.

Симптоматичний перебіг недуги (II клінічна стадія – втрата ваги менше 10 % від початкової; мінімальні ураження шкіри та слизових оболонок; часті рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів) супроводжується нормальним рівнем повсякденної активності пацієнта, але кількість клітин CD4 різко зменшується через їх загибель, спричинену ВІЛ. Зниження кількості числа CD4 пов'язано зі зростанням вірусного навантаження у крові. Концентрації РНК ВІЛ у плазмі крові спочатку вибухоподібно зростають у гострому періоді інфекції, а потім знижуються до певного стабільного показника в результаті сероконверсії та розвитку імунної відповіді [1, 4, 5].

Відтак закономірне питання: а як позначається ВІЛ-інфікування (передусім безсимптомна ВІЛ-інфекція і ПГЛ) на перебігу інших захворювань, зокрема шигельозу?

Мета роботи – оцінити особливості реконвалесценції після гострого шигельозу у ВІЛ-інфікованих осіб.

Матеріали і методи

Обстежено 48 хворих на гострий шигельоз Флекснера 2а, що перебігав на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу. Шигельоз в усіх пацієнтів був підтверджений за допомогою ПЛР, що виявляла наявність ДНК шигел у випорожненнях і окремо в зішкребках зі слизової оболонки прямої кишки, отримуваних за допомогою щітки «ORI BRUSH Orifice Medical AB Lot 653». У гострому періоді

недуги лише в 29 осіб (60,4 %) шигели вдалося виділити шляхом бактеріологічного дослідження випорожнень.

Діагноз ВІЛ-інфекції підтверджували традиційно, на підставі позитивних ІФА-тестів. 31 пацієнтка перебувала в І клінічній стадії ВІЛ/СНІДу (асимптомний перебіг або персистуюча генералізована лімфаденопатія) за класифікацією ВООЗ (2002), 16 – у ІІ (мінімальні шкірно-слизові прояви), 1 – у ІV (саркома Капоші).

Групу порівняння склали 53 хворі на гострий шигельоз Флекснера 2а, в яких ВІЛ-інфекції виявлено не було. Діагноз дизентерії в усіх був підтверджений за допомогою ПЛР, а у 34 (64,2 %) з них – бактеріологічно. Усі пацієнтки – жінки віком 19-52 роки, які відбували покарання у виправній колонії і захворіли під час одного з харчових спалахів шигельозу Флекснера у цьому закладі. Вони отримували 5-денну терапію фуразолідом по 0,1 г 4 рази на добу. Антитретровірусне лікування хворим не проводили.

Результати досліджень та їх обговорення

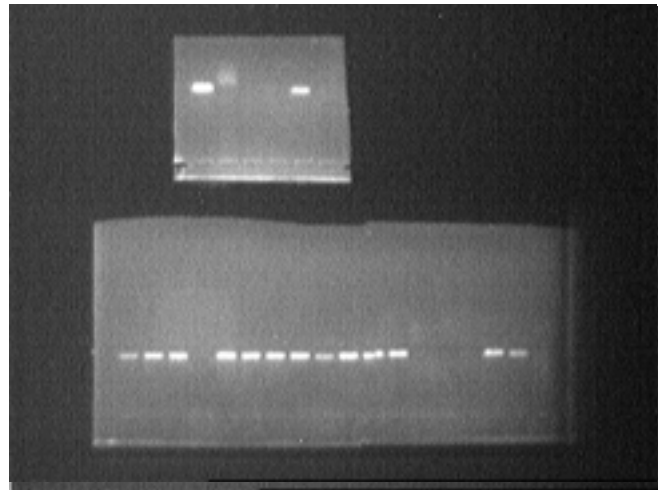
У 6 (12,5 %) ВІЛ-інфікованих осіб (1 з них мала саркому Капоші, в інших був безсимптомний перебіг імунodefіциту) встановлено тяжкий ступінь шигельозу, у 24 (50,0 %) – середньої тяжкості, в інших 18 (37,5 %) – легкий. У групі порівняння відзначений приблизно такий же розподіл за ступенем тяжкості шигельозу, що становив відповідно 11,3, 49,1 і 39,6 %.

У хворих обох груп протягом 5-14 днів (залежно від тяжкості недуги) зникли клінічні ознаки шигельозу. В усіх ВІЛ-інфікованих (незалежно від ступеня тяжкості хвороби) протягом 2 тиж. після нормалізації випорожнень і зникнення інших клінічних ознак захворювання класичне бактеріологічне дослідження випорожнень шигел не виявило. Однак ПЛР (мал. 1), проведена у цей період, свідчила про наявність ДНК згаданого збудника у калі, а також у слизовій оболонці прямої кишки 40 (83,3 %) реконвалесцентів, що вказувало на формування реконвалесцентного шигеленосіїства.

У 2 (3,8 %) осіб з групи порівняння шигелу Флекснера було виділено шляхом бактеріологічного дослідження випорожнень, у 5 (9,4 %) її ДНК знайдено в калі, а у 7 (13,2 %) – в зішкребку зі слизової оболонки прямої кишки (мал. 2). Примітно, що усі носії шигел з групи порівняння перенесли дизентерію середньої тяжкості.

За допомогою бактеріологічного дослідження випорожнень у 4 (8,3 %) ВІЛ-інфікованих реконвалесцентів (3 – у І і 1 – у ІV клінічній стадії ВІЛ/СНІДу) через 2 міс. після клінічного одужання повторно

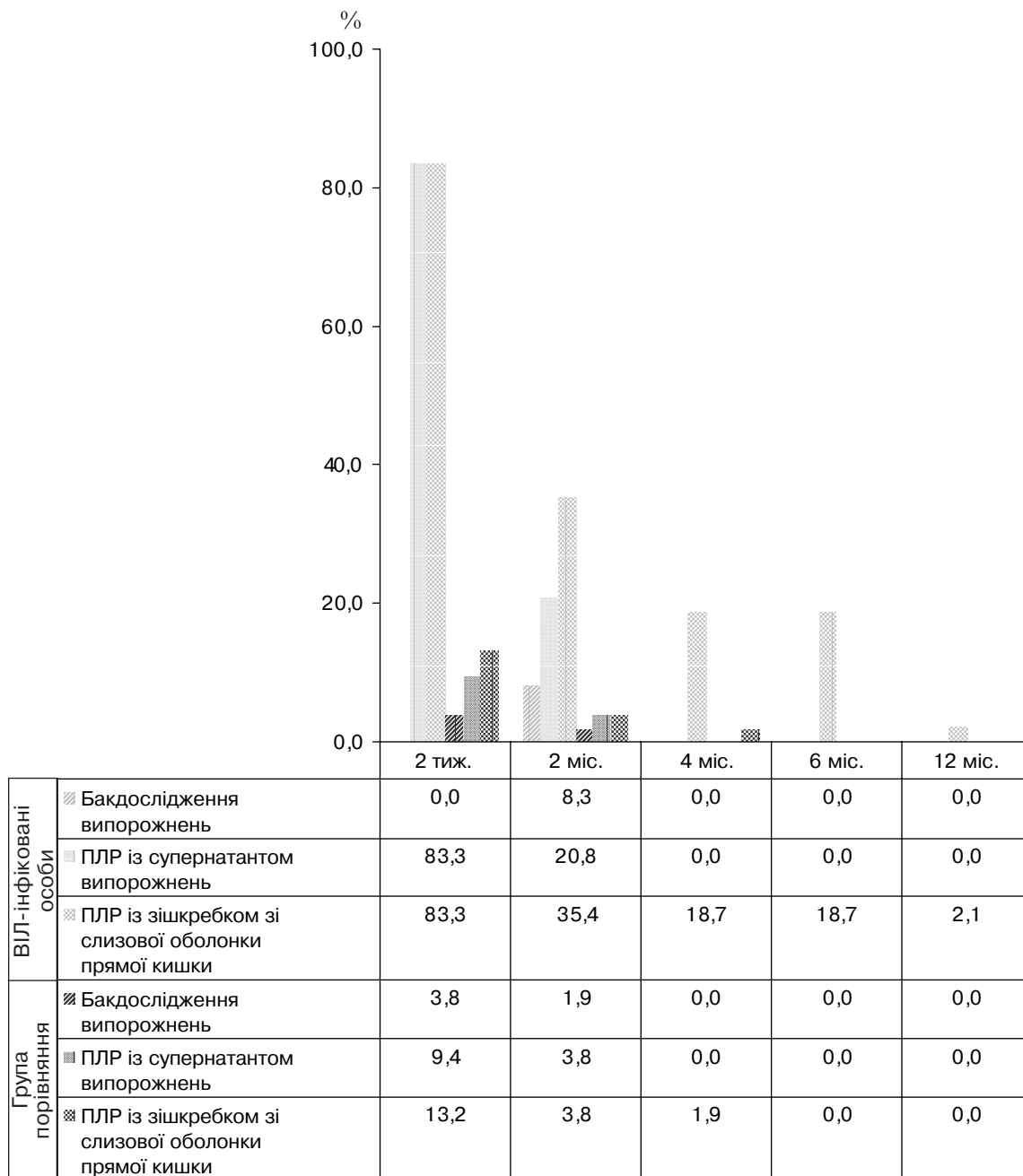
були виділені шигели. ПЛР, проведена із супернатантом фекалій цих осіб, показала, що ДНК шигел містилася у випорожненнях 10 (20,8 %) реконвалесцентів (7 – у І, 2 – у ІІ та 1 – у ІV клінічній стадії ВІЛ/СНІДу). Однак у зішкребку зі слизової оболонки прямої кишки 17 (35,4 %) ВІЛ-інфікованих ДНК шигел продовжувала виявлятися протягом 2 міс. після повного зникнення клінічних ознак недуги (12 – у І, 4 – у ІІ та 1 – у ІV клінічній стадії ВІЛ/СНІДу). У цей же період в 1 особи (1,9 %) поза ВІЛ-інфікуванням збудника шигельозу виявили за допомогою бактеріологічного дослідження фекалій. ПЛР також засвідчувала наявність ДНК цього збудника як у калі, так і в слизовій оболонці – у кожному випадку по 2 (3,8 %) реконвалесценти.



Мал. 1. Оцінка результатів ПЛР при шигельозі. Світіння контролю (вгорі) та позитивних проб (знизу) – наявність у субстраті ДНК шигел.

Обстеження в пізніший період (4 і 6 міс.) дало можливість установити, що в 9 (18,7 %) з них сформувалося затяжне або хронічне носійство. 7 з цих носіїв перебували у І, 2 – у ІІ клінічній стадії ВІЛ/СНІДу. Навіть через 12 міс. в 1 пацієнтки (2,1 %) з ІІ клінічною стадією ВІЛ/СНІДу ПЛР із зішкребком зі слизової оболонки прямої кишки засвідчила наявність ДНК шигел (мал. 2). Важливо, що у випорожненнях жодної з цих жінок ні шигел (негативне бактеріологічне дослідження), ані їх ДНК (обстеження за допомогою ПЛР) не було. Очевидно, це може бути доказом інвазивної здатності й можливості тривалого паразитування шигел усередині слизової оболонки. Ступінь тяжкості хвороби не мав помітного впливу на формування носійства, оскільки згадані реконвалесценти перенесли шигельоз різного ступеня тяжкості (2 – легкого, 6 – середнього, 1 – тяжкого ступеня).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Частота виявлення шигел та їх ДНК у різні періоди реконвалесценції після перенесеного гострого шигельозу (у %).

Необхідно відзначити, що досягти повної санації кишечника від шигел при відсутності ВІЛ-інфекції вдалося у всіх реконвалесцентів. Щоправда, в 1 особи ДНК шигел містилися у слизовій оболонці прямої кишки упродовж 4 міс.

Але чи може знаходження генетичного матеріалу шигел в ендотелії прямої кишки свідчити про персистування самих бактерій? На нашу думку, тривале внутрішньоклітинне зберігання тільки ДНК

шигел чи їх уламків унеможлиблюється швидким фізіологічним відновленням ендотелію товстої кишки. Цей факт дав змогу А.В. Цинзерлінгу (1993) навіть заперечувати внутрішньоендотеліальне паразитування цих бактерій [6]. Таким чином, виявлення ДНК шигел у зішкребку зі слизової оболонки прямої кишки ВІЛ-інфікованих осіб протягом декількох місяців після стихання гострих проявів хвороби можливе тільки за умови постійного внутрішньоклітинного

репродукування самих збудників і свідчить про тривалий субклінічний перебіг шигельозу.

Наші результати перегукуються з численними дослідженнями інших авторів, які показали, що хоча в дорослих осіб, недавно заражених ВІЛом, і спостерігається «клінічно латентний» період між зараженням ВІЛ та появою клінічних ознак і симптомів СНІДу, який затягується на декілька років, проте з початку інфекції є дані про активну реплікацію ВІЛу та руйнацію імунної системи організму. Початкові прояви ураження імунної системи включають морфологічно чіткі ознаки руйнації мікроархітектури лімфоїдних фолікулів і дані про широкомасштабну інвазію ВІЛу в лімфоїдні тканини, про що свідчать результати дослідів з гібридизації *in situ*. Усі ці факти й спостереження дають змогу стверджувати, що значна частина вірусів, які активно реплікуються (вірусне навантаження), перебуває в лімфоїдних органах, а не в периферичній крові [5, 7]. Таким чином, клінічна латентність не означає латентності ВІЛ-інфекції. Очевидно, в цьому періоді суттєво страждає й місцевий імунітет, зокрема слизової оболонки товстої кишки, а також здатність організму до очищення від збудника шигельозу – інфекції, що, як правило, елімінується самостійно. З іншого боку, відомо, що й дизентерія спричиняє розлади імунної системи, зокрема дефіцит Т- і В-лімфоцитів [8].

У зв'язку з можливістю формування затяжних форм захворювань проблема раціонального поєднання етіотропної терапії з імуномодулювальною стає все більш актуальною.

Висновки

1. Шигельоз у ВІЛ-інфікованих осіб у I-II клінічній стадії перебігає не тяжче, ніж у хворих без імунодефіциту.
2. ВІЛ-інфекція/СНІД навіть при безсимптомній формі сприяє тривалому субклінічному перебігу шигельозу.
3. Більш інформативним показником формування тривалого носійства шигел (субклінічного перебігу дизентерії) є виявлення ДНК збудника за допомогою ПЛР не у випорожненнях, а в зішкрібку зі слизової оболонки прямої кишки.

Література

1. Коэн П.Т. Клиническая картина ВИЧ-инфекции: обзор // Новости медицины и фармации. – 2002. – № 23-24. – С. 21-22.
2. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. ВИЧ-инфекция. 2-е изд. – С-Пб.: Питер, 2003. – 368 с.
3. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків: Метод. рекомендації / Антоняк С.Л., Щербінська А.М. – Затверджено наказом МОЗ України № 580 від 12.12.2003 р. “Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД”. – Київ, 2004. – 112 с.
4. Керівні принципи ВООЗ (<http://www.who.int/hiv/topics/arv/ISBN9241545674.pdf>)
5. Zakazenia HIV i AIDS w praktyce lekarskiej / Pod red. W. Haloty. – Szczecin: SWA Ottonianum, 1999. – 171 s.
6. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции: Патологическая анатомия и вопросы патогенеза: Руководство. – С-Пб: СОТИС, 1993. – 363 с.
7. John G., Bartlett M.D., Joel E., Gallant M.D. Medical management of HIV infection // Johns Hopkins University School of Medicine. – 2003. – P. 1.
8. Земсков А.М. Региональный иммунологический профиль при патологических процессах // Иммунологические нарушения в организме и их коррекция: Программно-целевое исследование. – М., 2003. – С. 24-26.

PECULIARITIES OF RECONVALESCENCE AFTER ACUTE SHIGELLOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

V.S. Kopcha

SUMMARY. *Basing on the results of investigation of 48 patients with acute shigellosis Flexneri 2a against a background of HIV-infection/AIDS it was established that recognition of pathogene DNA in scrapes from rectum mucosa is more informative index of reconvalescent carrying of shigellas (subclinical flow of dysentery) than in feces. It was proved that shigellosis among HIV-infected patients in the I-II clinical stages doesn't have more severe flow than in patients without immunodeficiency, but HIV-infection/AIDS, even at asymptomatic form, promotes protracted subclinical flow of dysentery.*

І.З. Карімов, П.С. Аршинов, Н.Г. Лось-Яценко, О.А. Одинець, А.О. Дегтярьова, Л.Г. Кузнєцова, М.В. Берегова, А.А. Мустафаєва

ЗМІНА ОКИСНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ СІРОВАТКИ КРОВІ ТА ДНК ЛЕЙКОЦИТІВ ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Досліджено вміст карбонільних груп білків у сироватці крові та морфологічний стан ДНК лейкоцитів 96 хворих на гострі кишкові інфекції в динаміці захворювання. Показано підвищення рівня окисної модифікації білків крові, а також виявлена фрагментація ДНК лейкоцитів – залежно від етіології, ступеня тяжкості та періоду недуги. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем окисної модифікації білків сироватки крові і частотою виявлення деградації ДНК лейкоцитів у гострому періоді захворювання.

В останні роки серед інфекційних хвороб, за даними ВООЗ, найбільш розповсюдженими є бактерійні та вірусні діареї. Отримані нові дані, що наближають нас до розуміння інфекційного процесу на клітинному, субклітинному та молекулярному рівнях. Значно поглиблені уявлення про патогенез дегідратаційного та інфекційно-токсичного шоку, що ускладнюють тяжкий перебіг ряду кишкових інфекцій, описані численні токсичні ефекти ендо- і екзотоксинів мікроорганізмів, продуктів вільно-радикального окислення. Разом з тим багато аспектів патогенезу цього клінічного синдрому вивчені недостатньо [1].

Відомо, що активні форми кисню (АФК) відіграють винятково важливу роль у багатьох фізіологічних реакціях, що відбуваються в клітині: від регуляції кров'яного тиску (оксид азоту) до участі в лізисі мікробів фагоцитуючою клітиною.

Описано безліч токсичних ефектів вільних радикалів (ВР): лізис клітинних мембран, інактивація протеаз, розщеплення гіалуронової кислоти, колагену та ін. Підвищена продукція ВР може призводити до незворотних ушкоджень багатьох клітинних структур, включаючи мембрану, цитоскелет і ДНК.

Пошкоджуючий ефект АФК може бути реалізований як безпосередньо ними, так і проміжними

чи кінцевими продуктами радикальних реакцій, ініційованих АФК. Різні спирти, альдегіди, гідрокарбони, будучи продуктами перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), можуть викликати порушення синтезу білків, зміну судинної проникності та характеру запальної реакції. Особливо небезпечні ушкодження ДНК, що виникають у ході процесів перекисного окислення, тому що такі ушкодження нерідко викликають незворотну поломку геному. Деякі автори вважають, що в стані окисного стресу на атаку за рахунок АФК наражаються передусім не ліпіди, а білки плазматичних мембран, що призводить до їх деполімеризації та лізису клітини [2].

Вважається, що білки складають основну «робочу силу» для всіх видів біологічної роботи. Агресія ВР щодо білків змінює їх фізико-хімічні властивості, що є причиною клітинних порушень, важлива частина якого – це окислювання амінокислотних залишків та білків з утворенням карбонільних груп. Крім того, карбогідрати і ліпідні деривати можуть реагувати з білками, утворюючи аддукти. Вміст карбонільних груп білка в крові – найширше використовуваний маркер окисної модифікації білків (ОМБ) [3, 4].

Деякі автори [5] вважають, що поєднання модифікації білків і деградації хімічно змінених білків – це один з нормальних шляхів їх обміну, і називають цей процес «хімічним апоптозом», що є одним з ранніх проявів запрограмованої клітинної смерті. Передбачається, що окисне ушкодження ДНК клітин є важливою ланкою в патогенезі хронічного гепатиту С [6], неврологічних порушень і дисфункцій мозку [7].

Уявлення про запрограмовану смерть клітин, довгий час не привертаючи уваги клініцистів, сьогодні стали найпопулярнішими та інтригуючими проблемами медицини, які відіграють головну роль у долі всіх клітин живих організмів [8]. Фе-

номен апоптозу має особливе значення для клітин імунної системи, життєвий цикл яких характеризується багаторазовими процесами активації, диференціювання та проліферації. Все більш переконливими стають дані про те, що дефекти апоптозу відіграють важливу роль у патогенезі аутоімунної патології, лімфопроліферації та імунodefіцитів [9]. Апоптозний механізм імуносупресії починає активно розглядатися в патогенезі багатьох захворювань людини. Дані останніх років свідчать про якісно нову інтерпретацію тестів оцінки імунної системи, зв'язаних з визначенням стану активації імункомпетентних клітин. Деякі дослідники вважають, що залежно від ряду зовнішніх і внутрішніх факторів процес активації імункомпетентних клітин може мати, принаймні, два результати, які виключають один одного, і в зв'язку з цим була висунута концепція позитивних і негативних наслідків активації [10].

Зростає інтерес до проблеми апоптозу, зв'язаний також з гострою інфекційною патологією. Збудники багатьох інфекційних хвороб впливають на процес апоптозу безпосередньо й опосередковано [11]. Так, показано, що одним з можливих механізмів патогенетичної дії холерного токсину є апоптоз фагоцитів [12]. У той же час різні бактерії можуть виявляти антиапоптозну активність. Існує припущення, що при хронічних інфекціях бактерійні токсини, наприклад, *Helicobacter pylori*, пригнічуючи апоптоз, сприяють онкогенезу [13]. Роль апоптозу в імунопатогенезі гострих кишкових інфекцій (ГКІ) залишається практично недослідженою.

Отже, вивчення автореактивного чи патоген-специфічного апоптозу імункомпетентних клітин при ГКІ може сприяти глибшому розумінню патогенезу й у перспективі – розробці нових терапевтичних підходів і реабілітаційних заходів.

Метою роботи було дослідження динаміки та взаємозв'язку ОМБ з морфологічними змінами імункомпетентних клітин при ГКІ різної етіології та ступеня тяжкості, що допоможе глибше вникнути у внутрішньоклітинні реакції організму і, можливо, ясніше уявити характер деструктивних змін, викликаних окисним стресом, інтоксикацією внаслідок гострого інфекційного процесу.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 96 хворих на ГКІ віком 18-55 років, що перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні 7-ї міської лікарні м. Сімферополя. Чоловіків було 47, жінок – 49. Досліджувані групи були розді-

лені за етіологією (сальмонельоз – 28 осіб, шигельоз – 23, ГКІ, викликані умовно-патогенними бактеріями (ГКІ-УПБ), – 20, ГКІ нез'ясованої етіології (ГКІ-НЕ) – 25) і тяжкістю захворювання. За віком, статтю та ступенем тяжкості пацієнти були розподілені рівномірно у всіх досліджуваних групах. Контролем служили практично здорові люди віком від 18 до 58 років (17 осіб). Збудника ідентифікували шляхом загальноприйнятих бактеріологічних методів. Збір крові здійснювали в гострому періоді недуги (1-ша доба перебування в стаціонарі) і в період реконвалесценції (5-7-а доба). Інтенсивність ОМБ сироватки крові визначали на підставі реакції взаємодії окислених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) [14]. Оптичну щільність динітрофенілгідразонів реєстрували на СФ-46 при довжині хвилі 370 і 430 нм. Вміст карбонільних груп розраховували, використовуючи коефіцієнт молярної абсорбції, рівний $21\,000\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ для ДНФГ-похідних. Результати виражали в наномолях на 1 мл сироватки крові. При вимірі оптичної щільності в експериментальній пробі використовувалася контрольна проба того ж індивідуума.

Лейкоцити виділяли відразу після забору крові [15]. Дослідження стану ДНК лейкоцитів методом гель-електрофорезу ДНК клітин [16] проводили на базі відділу молекулярної генетики НДІ ІЕМ РАМН (С-Петербург). ДНК з лізатів лейкоцитів периферичної крові екстрагували обробкою фенолом, сумішшю фенол-хлороформ. ДНК переосажували 70 % етанолом, після промивання осаду 70 % етанолом ДНК розчиняли, визначали концентрацію спектрофотометрично (1 од. при А260 становить 50 мкг ДНК у кюветі з довжиною шляху променя 1 см). 2 мкг ДНК вносили в лунку і здійснювали електрофорез у 0,7 % агаровому гелі в 10 мМ трис-боратному буфері, що містить 5 мМ ЕДТА і 1 мкг/мл бромистого етидію. Результати електрофорезу фотографували в УФ-світлі.

Для математичної обробки отриманих даних використовували методи описової статистики, Т-критерій Стьюдента для парних порівнянь і деякі методи непараметричної статистики [17].

Результати досліджень та їх обговорення

Результати досліджень показали (табл. 1), що порівняно зі здоровими людьми вміст карбонільних груп похідних амінокислот білків у сироватці крові в гострий період у хворих на ГКІ легкого ступеня зростає у всіх групах на 20-30 %, найзначніше підвищення відзначається при сальмонельозі – на 30 %. Рівень ОМБ крові у хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості в гострому періоді підвищується в 2 рази при сальмонельозі, у 1,8 і 1,5 разу – при шигельозі та ГКІ-УПБ, у хворих з ГКІ-НЕ – на 45 %. Примітно, що у хворих на сальмонельоз і ГКІ-НЕ середнього ступеня тяжкості в

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Рівень ОМБ сироватки крові хворих на ГКІ (нмоль/мл)

Етіологія	Період	Ступінь тяжкості			
		легкий		середній	
		λ 370 нм	λ 430 нм	λ 370 нм	λ 430 нм
Контроль (n=17)		119,05±12,55	83,33±9,72	119,05± 12,55	83,33±9,72
Сальмонельоз (n=28)	I	168,38±18,25*	108,56±15,34*	232,78±18,35**	157,12±20,85**
	II	125,36±11,14	89,15±10,75	145,58±12,64*	97,25±15,42
Шигельоз (n=23)	I	147,26±16,88*	110,75±16,55*	218,65±20,12**	148,28±17,26**
	II	121,15±12,95	86,44±11,56	130,25±15,36	92,88±13,95
ГКІ-УПБ (n=20)	I	145,75±14,92*	98,66±12,74	185,32±13,86**	127,82±18,35*
	II	117,25±10,85	84,54±11,76	120,25±14,84	85,66±10,15
ГКІ-НЕ (n=25)	I	138,95±13,77*	94,33±10,45	173,2±19,23**	128,11±20,78*
	II	118,23±11,38	85,36±8,05	133,18±15,58	90,75±19,22

Примітки (тут і далі): I – гострий період (при госпіталізації); II – рання реконвалесценція (при виписці зі стаціонару); * – вірогідність розбіжностей між хворими і контролем на рівні $P<0,05$; ** – $P<0,001$.

період реконвалесценції рівень ОМБ у крові все ж залишається підвищеним на 25 і 11 % відповідно. Найчіткіша динаміка змін ОМБ сироватки крові відзначалася при реєстрації оптичної щільності динітрофенілгідразонів при довжині хвилі 370 нм.

Отримані дані та результати раніше проведених досліджень дають підставу пропонувати визначення в клінічній практиці вмісту карбонільних груп білків у сироватці крові хворих на ГКІ, що супроводжуються інтоксикацією, для оцінки ступеня тяжкості ендотоксикозу, прогнозу захворювання та ефективності проведеної терапії.

Враховуючи те, що окисний стрес викликає безліч внутрішньоклітинних змін, включаючи апоптоз, вважали за доцільне дослідити в зазначених груп хворих стан ДНК лейкоцитів.

Відомо, що деградація ДНК є термінальною фазою апоптозу. Спочатку відбувається утворення великих фрагментів, що містять приблизно 300 тис. пар основ (тис. п.о.), трохи пізніше –

дрібніших, що складаються з 30-50 тис. п.о. Потім настає завершальний етап фрагментації ДНК – міжнуклеосомна деградація з формуванням фрагментів, які містять 180 п.о. (довжину нитки ДНК у нуклеосомі) чи кратних їм по величині. Ці фрагменти виявляються у вигляді «драбинки» при електрофорезі ДНК, що широко використовується для ідентифікації апоптозу. Саме на виявленні фрагментації ДНК засновані морфологічні тести на апоптоз [18].

Дослідження показали, що при госпіталізації у лейкоцитах хворих на ГКІ відзначається фрагментація ДНК у вигляді «драбинки» в усіх групах, але частота виявлення даної морфологічної зміни варіює залежно від ступеня тяжкості та етіології діареї (табл. 2). Так, при легкому ступені в усіх групах частота виявлення фрагментації ДНК лейкоцитів не перевищувала 10-11 %, крім хворих на сальмонельоз, де частка морфологічних змін ДНК лейкоцитів у гострому періоді була трохи вища (16 %).

Таблиця 2

Відсоток хворих на ГКІ з фрагментацією ДНК лейкоцитів (%)

Ступінь тяжкості	Період	Сальмонельоз (n=28)	Шигельоз (n=23)	ГКІ-УПБ (n=20)	ГКІ-НЕ (n=25)
Легкий	n	12	10	9	12
	I	16,0	10,0	11,0	8,3
	II	8,3	0	0	0
Середній	n	16	13	11	13
	I	31,0	15,4	9,0	15,4
	II	12,5	7,7	0	7,7

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При середньому ступені тяжкості ГКІ порівняно з попередніми групами частота виявлення фрагментації ДНК лейкоцитів у гострому періоді зростала майже у всіх групах, крім діарей, викликаних УПБ. Так, при госпіталізації у хворих на сальмонельоз фрагментація ДНК лейкоцитів відзначалася в 31,0 % випадків, при шигельозі – в 15,4 %, при ГКІ-НЕ – у 15,4 % відповідно. У період реконвалесценції, коли наставало клінічне видужання хворих, число випадків, де відзначалася фрагментація ДНК лейкоцитів, знижувалося удвічі в усіх групах, але було вище в 2 рази порівняно з групами хворих на ГКІ легкого ступеня. Так, у період реконвалесценції питома вага хворих із фрагментацією ДНК лейкоцитів у групі хворих на сальмонельоз складала 12,5 %, на шигельоз, ГКІ-НЕ – близько 7 %.

У зв'язку з тим, що досі немає вичерпної інформації про механізми впливу широкого спектру факторів на апоптоз лейкоцитів, вважали виправданим провести рівневу кореляцію між величиною вмісту карбонільних груп і відсотком хворих, у яких відзначалася деградація ДНК лейкоцитів, тобто між різношкальними величинами. Коефіцієнт кореляції F_i в інтерпретації Кертена між рівнем ОМБ і відсотком хворих з деградацією ДНК лейкоцитів показав, що в 40 % хворих на ГКІ середнього ступеня тяжкості зі значенням ОМБ сироватки крові, яке дорівнювало чи перевищувало граничну величину (200 нмоль/мл), буде відзначатися деградація ДНК лейкоцитів.

Таким чином, підтверджується припущення про кореляційний зв'язок між рівнем ОМБ у сироватці крові і деградацією ДНК лейкоцитів у гострому періоді ГКІ. За рівнем цього метаболіту в сироватці крові хворих на ГКІ в перші дні захворювання можна в 30-40 % випадків прогнозувати ймовірність імунологічних розладів. На наш погляд, рівень ОМБ крові може служити орієнтовним критерієм у комплексі лабораторних показників при оцінці тяжкості та перебігу недуги. Можна вважати, що при розвитку морфологічних змін у лейкоцитах при ГКІ відіграють важливу роль різні фактори, що викликають інтоксикацію, у тому числі й білкові аддукти, а також процеси, що регулюють імунологічні реакції організму.

Висновки

1. У хворих на ГКІ, залежно від тяжкості недуги, підвищується рівень ОМБ сироватки крові.
2. При сальмонельозі та шигельозі збільшення рівня ОМБ сироватки крові значніше, ніж у хворих на ГКІ іншої етіології.

3. У хворих в гострий період ГКІ виявлена фрагментація ДНК лейкоцитів, що залежить від етіології, періоду та ступеня тяжкості захворювання.

4. Найвищий відсоток деградації ДНК лейкоцитів відзначається в гострому періоді серед хворих на сальмонельоз і шигельоз.

5. У період реконвалесценції відсоток хворих із фрагментацією ДНК лейкоцитів у всіх групах хворих на ГКІ знижується, але залишається незначно вищим серед хворих на сальмонельоз.

6. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ОМБ сироватки крові і частотою деградації ДНК лейкоцитів у гострому періоді ГКІ.

Література

1. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. – К.: Здоров'я, 1998. – 412 с.
2. Бурмистров С.О., Дубинина Е.Е., Арутюнян А.В. Перекисное окисление липидов, белков и активность антиоксидантной системы сыворотки крови новорожденных и взрослых // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 6. – С. 36-40.
3. Chevion M., Berenshtein E., Stadtman E.R. Human studies related to protein oxidation: protein carbonyl content as a marker of damage // Free Radic. Res. – 2000. – V. 33. – P. 99-108.
4. Stadtman E.R., Levine R.L. Protein oxidation // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2000. – V. 899. – P. 191-208.
5. Chang T.C., Chou W.Y., Chang G.G. Protein oxidation and turnover // J. Biomed. Sci. – 2000. – V. 7, N 5. – P. 357-363.
6. Farinati F., Cardin R., Degan P. et al. Oxidative DNA damage in circulating leukocytes occurs as an early event in chronic HCV infection // Free Radic. Biol. – 1999. – V. 27, N 11-12. – P. 1284-1291.
7. Annunziato L., Amoroso S., Pannaccione A. et al. Apoptosis induced in neuronal cells by oxidative stress: role played by caspases and intracellular calcium ions // Toxicol. Lett. – 2003. – V. 139, N 2-3. – P. 125-133.
8. Швембергер И.Н., Гинкул Л.Б. Апоптоз: роль в нормальном онтогенезе и патологии // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 153-158.
9. Потапнев М.П. Апоптоз иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 237-243.
10. Череев А.Н., Ковальчук Л.В. Анализ иммунной системы с учетом апоптотической активации клеток // Клини. лаб. диагностика. – 1997. – № 5. – С. 23-24.
11. Dockrell D.H. Apoptotic cell death in the pathogenesis of infectious diseases // J. Infect. – 2001. – V. 42, N 4. – P. 227-234.
12. Васильева Г.И., Киселева А.К., Мишанькин М.Б. и др. Апоптоз фагоцитов как один из возможных механизмов патогенетического действия холерного токсина // Инфекционная иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 231-232.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

13. Lax A.J., Thomas W. Now bacteria could cause cancer: one step at a time // Trends Microbiol. – 2002. – V. 10, N 6. – P. 293-299.

14. Oliver C.N., Starke-Reed P.E., Stadtman E.R. et al. Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – V. 87. – P. 5144-5147.

15. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.

16. Weinert T. DNA damage checkpoint update: getting molecular // Current opinion in genetics and development. – 1998. – V. 8. – P. 185-193.

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

18. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. – К.: Морион, 1999. – 184 с.

THE CHANGE OF OXIDATIVE MODIFICATION OF BLOOD SERUM PROTEINS AND DNA OF LEUCOCYTES AT ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

I.Z. Karimov, P.S. Arshynov, N.H. Los-Yatsetko, O.A. Ody-nets, A.O. Dehtyaryova, L.H. Kuznyetsova, M.V. Bere-hova, A.A. Mustafayeva

SUMMARY. *The content of carbonyl groups in blood serum and morphological condition DNA of leucocytes in 96 patients with acute intestinal infections in dynamics of disease was investigated. The rising of level of oxidative modification of blood proteins is shown, and also the fragmentation of leucocyte DNA is found out depending on aetiology, degree of severity and period of disease. The direct correlation interrelation between a level of oxidative modification of blood serum proteins and frequency of detection of leucocyte DNA fragmentation in the acute period of disease is revealed.*

© Тарасюк О.О., Горбань Є.М., Борис В.М., Мажак К.Д., 2004
УДК 616-002.5-053.6-036.1-07-08

О.О. Тарасюк, Є.М. Горбань*, В.М. Борис, К.Д. Мажак ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ СПІРУЛІНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ

Львівський НДІ епідеміології і гігієни МОЗ України, *Інститут геронтології АМН України, м. Київ

Проведені дослідження і клінічні спостереження свідчать про багатоплановий позитивний вплив спіруліни на організм дітей і підлітків, хворих на туберкульоз легень, які перебувають на реабілітаційному етапі лікування в санаторії. Це проявляється в більш повній і швидкій нормалізації обмінних процесів, підвищенні реактивності організму, ліквідації інтоксикаційних проявів і покращенні загального стану організму.

В останнє десятиліття в усіх країнах світу спостерігається зростання захворюваності на туберкульоз органів дихання, близько 20-25 % хворих впродовж року не виліковуються і поповнюють контингент з хронічними формами туберкульозу легень. Насторожує той факт, що захворюваність дітей в Україні на туберкульоз з 1990 р. зросла з 4,6 до 9,1 на 100 тис. дитячого населення, або в 1,98 рази. За

результатами трендового аналізу, протягом останнього десятиріччя приріст показника захворюваності на всі форми туберкульозу дітей був в 1,3 рази інтенсивнішим, ніж у дорослих. Пріоритетним напрямком захисту дітей від ускладнених і розповсюджених форм туберкульозу є раннє виявлення захворювання і проведення адекватної терапії. Проте повного розсмоктування туберкульозних змін в легеневій тканині у результаті ефективної хіміотерапії вдається досягти не завжди; в легенях більшості осіб протягом тривалого часу виявляються залишкові зміни, активність яких визначити доволі складно. В останні роки поряд з клінічними критеріями виліковування туберкульозу легень: знебацилуванням, наявністю відповідних рентгенологічних критеріїв, даними туберкулінових проб – велика роль у визначенні стану клінічного одужання відводиться біохімічним та імунологічним тестам.

Як відомо, інфекційний процес будь-якої етіології віддзеркалює багатокомпонентні взаємовідносини, що розвиваються між збудником і макроорганізмом. Особливості перебігу інфекційного процесу і його наслідки обумовлені балансом між патогенними властивостями збудника й станом захисних сил макроорганізму [1-3]. При цьому фактори зовнішнього середовища спричиняють різноплановий вплив як на мікро-, так і на макроорганізм. Наслідок інфекційного процесу визначається не тільки видом збудника, вірулентністю конкретного штаму, але й початковим станом системи імунореактивності та адекватністю лікування.

Стратегія застосування лікарських засобів при інфекційних захворюваннях традиційно орієнтована на використання всього арсеналу сучасних хіміотерапевтичних препаратів як засобів етіотропної терапії [4]. Повсюдне використання цих лікарських засобів, широко і не завжди адекватно застосовуваних протягом декількох останніх десятиріч, призвело до істотної трансформації біологічних властивостей патогенних мікроорганізмів: виявляються нові нозологічні форми інфекційних захворювань, частіше спостерігаються форми клінічного перебігу, які раніше рідко траплялися, реєструються епідемічні спалахи особливо небезпечних інфекційних хвороб, збільшується частота виявлення медикаментознорезистентних штамів збудників [5]. Для туберкульозної патології характерна тенденція до особливо широкого і швидкого поширення, що викликає зростаючу тривогу суспільства і спеціалістів.

Спроби подолання названих проблем шляхом оптимізації тільки етіотропної терапії не призводять до однозначних результатів [6]. Тому виправданий пошук способів лікування хворих на туберкульоз із використанням комбінацій етіотропних і патогенетичних засобів. Одним з таких напрямків є розробка методів підвищення неспецифічної стійкості організму до потенційних етіопатогенів за допомогою фітотерапії, лікувальних вакцин, методів неспецифічної імунотерапії тощо [7]. В кожному конкретному клінічному випадку різноманітність можливих підходів і методів створює певні труднощі в їх практичній реалізації. Альтернативою може бути імунотерапія з використанням універсальних засобів медикаментозної корекції. Найбільш перспективним варіантом імунотерапії є засоби імунореабілітації, які дозволяють відновлювати здатність імунної системи здійснювати регуляторні та захисні функції [8-10]. Вдалим прикладом таких засобів є спіруліна.

На сьогодні встановлено природу багатьох активних речовин спіруліни, виявлено їх вплив на клітинний імунітет, функціональний стан факторів фагоцитозу, доведено їх протипухлинну дію. У складі спіруліни є ряд компонентів, спроможних реалізувати свою коригуючу і протективну здатність на молекулярно-клітинному рівні. Значний вміст речовин антиоксидантного ряду (β -каротин, глутатіон, глутамінова кислота, селен, супероксиддисмутаза) поряд з оптимальним співвідношенням насичених і ненасичених жирних кислот забезпечують високу антиоксидантну та мембранопротекторну активність спіруліни. Ці дослідження стали передумовою створення цілого ряду фармакологічних препаратів, до складу яких входять речовини, виділені зі спіруліни.

Виходячи з вищенаведеного, ми вважали за доцільне дослідити вплив спіруліни на ефективність санаторно-курортного етапу лікування дітей і підлітків, хворих на туберкульоз легень, яким у першій інтенсивній фазі лікування (протягом 3-4 міс.) застосовували комплексну терапію і в яких показники окремих лабораторних параметрів крові були відмінні від очікуваних, що вказувало на певні порушення в системі окисного гомеостазу. Показники цієї системи значною мірою визначають адаптаційні можливості організму, стан фізіологічних систем неспецифічної резистентності, від яких залежить і розвиток інфекційного процесу, і результат лікування.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 25 дітей шкільного віку (від 10 до 14 років), які на санаторному етапі лікування тривалистю від 1 до 3 міс. ($1,9 \pm 0,2$ міс.) перебували в санаторії «Прикарпатський» (м. Яремча, Івано-Франківської обл.). З метою оцінки метаболічного статусу визначали рівень загального білка в крові, його фракцій – альбуміну (А) і глобулінів (Г), активності аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), середньомолекулярних пептидів (СМП), білків «гострої фази»: трансферину (Тф), церулоплазміну (Ср), гаптоглобіну (Нр), $\alpha 1$ -антитрипсину ($\alpha 1$ -АТ), активності протеїназ (ПА), лізоциму (Lc), ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД), каталази (К), глутатіону, а також імуноглобулінів класів А, М, G, Е, які проводились за загальноприйнятими методами. Ефективність лікування оцінювали також за вмістом циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), який визначали в сироватці крові методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6 000 Д. Молекулярний склад ЦІК аналізували за допомогою диференційної преципітації в 2,0 %, 3,5 %, 6,0 % розчинах ПЕГ з визначенням великих ($>19S$), середніх (11S-19S) і дрібномолекулярних ($<11S$) фракцій [11].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На основі результатів первинного тестування були сформовані дві рівноцінні групи – контрольна, в якій пацієнти отримували традиційний санаторний комплекс лікування (вітамінотерапія, загальнозміцнювальні засоби, кліматотерапія, масаж), і дослідна, для пацієнтів якої лікування було доповнене препаратом спіруліна виробництва Миколаївського МПКФ «Спіруліна ЛТД» по 1,5 г двічі на день перед їдою. В кінці курсу лікування тестування повторювали. Результати досліджень були оброблені методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Традиційна кліматотерапія (висота над рівнем моря близько 900 м) на перших етапах часто погіршує функціональний стан кардіо-респіраторної системи, особливо у школярів, які прибувають на реабілітацію з радіаційно-контрольованої зони, та ці дефекти успішно коригуються включенням у терапевтичний комплекс дозованої ходьби і лікувальної гімнастики. Тому окремі показники ферментативної ланки антиоксидантної системи неадекватно змінені на фоні дисімуноглобулінемії, яка проявляється підвищенням рівня імуноглобуліну М (IgM) при нормальних величинах IgA і IgG.

Проведені клінічні спостереження показали, що вже в перші два тижні прийому дітьми та підлітками спіруліни покращувався їх загальний стан, зникав інтоксикаційний синдром, покращувались апетит і сон. У подальшому на фоні прийому спіруліни спостерігалась значна регресія клінічних симптомів.

Аналізуючи показники функції зовнішнього дихання, необхідно зауважити, що у дітей, які отримували спіруліну, спостерігалась їх нормалізація. Так, показник об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV₁), який на початку дослідження становив у середньому (87,5±3,4) % від необхідного рівня, збільшився до кінця лікування до (103,1±2,6) %, показник форсованої життєвої ємності легень після видиху (FVC) – з (90,6±2,7) до (102,7±2,2) %, що свідчить про покращення вентиляційної функції легень.

Позитивна динаміка клінічних симптомів супроводжувалась достовірним покращенням показників клінічного аналізу крові, при цьому зауважено різницю між окремими показниками хворих дослідної і контрольної груп.

Моніторинг клініко-лабораторних показників у процесі лікування із застосуванням спіруліни не виявив побічних реакцій, що свідчить про добру переносність препарату.

Таблиця 1

Вплив спіруліни на деякі біохімічні показники сироватки крові дітей і підлітків, хворих на туберкульоз легень, на етапі санаторно-курортного лікування (M±m)

Показник	Контрольна група		Дослідна група (лікування, доповнене препаратом спіруліна)	
	до лікування (n=12)	після лікування (n=11)	до лікування (n=13)	після лікування (n=12)
Загальний білок, г/л	63,10±2,20	71,10±1,70*	69,10±2,40	70,50±1,20
Альбуміни, г/л	38,40±3,32	38,90±1,97	38,20±0,88	41,90±0,92*
Глобуліни, г/л	30,70±0,41	29,90±0,34	30,90±0,27	28,60±0,22
Альбуміни/глобуліни	1,25	1,30	1,23	1,46
АлАТ, ммоль/(л × год)	0,48±0,07	0,45±0,21	0,51±0,11	0,42±0,06*
АсАТ, ммоль/(л × год)	0,37±0,06	0,32±0,06	0,37±0,07	0,35±0,04
СМП, ум.од.	0,305±0,025	0,260±0,018	0,310±0,021	0,240±0,011*
Нр, г/л	1,37±0,03	1,35±0,03	1,32±0,05	1,22±0,02*
Ср, ммоль/мл	1,90±0,20	1,85±0,09	1,90±0,21	1,80±0,14
ПА, мкмоль/(л × с)	1,80±0,27	1,60±0,17	1,72±0,23	1,40±0,16
Лс, мг/л	4,70±0,21	5,00±0,11	4,80±0,19	5,80±0,14
Каталаза, мкмоль/(мл × год)	20,10±0,51	21,30±0,44	20,20±0,42	25,60±0,51*
СОД, ум.од./мл	0,35±0,03	0,42±0,05	0,36±0,04	0,30±0,02
Глутатіон, ммоль/л	5,30±0,20	5,40±0,21	5,20±0,23	6,40±0,23*

Примітка (тут і далі). * – різниця між показниками до і після лікування достовірна.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведені біохімічні дослідження (табл. 1) показали, що у дітей після завершення стаціонарного курсу хіміотерапії, на початковому етапі санаторно-курортного лікування, у крові спостерігалось деяке пригнічення активності основних ферментів антиоксидантного захисту еритроцитів – каталази і СОД, порівняно з нормою (каталаза у контрольній і дослідній групах відповідно – $(20,10 \pm 0,51)$ і $(20,20 \pm 0,42)$ проти $(24,70 \pm 0,24)$ мкмоль/(мл $\times$ год) у нормі; СОД – $(0,35 \pm 0,03)$ і $(0,36 \pm 0,04)$ проти $(0,42 \pm 0,05)$ ум.од./мл відповідно). Знижується також рівень глутатіону, який бере участь в імунній відповіді організму і зниження рівня якого не може не позначатись на імунному специфічному захисті організму (у контрольній групі – $(5,30 \pm 0,20)$, у дослідній – $(5,20 \pm 0,23)$ проти $(6,50 \pm 0,12)$ ммоль/л у нормі). Що стосується рівня церулоплазміну сироватки, який, будучи показником «гострофазової» реакції організму, виступає маркером антиоксидантної активності, то спостерігалась тенденція до його підвищення у 87 % дітей обох груп – $(1,90 \pm 0,20)$ проти $(1,68 \pm 0,12)$ ммоль/л у нормі. Активність протеїназ була достовірно вищою від рівня, зафіксованого в крові практично здорових осіб (донорів) – $(1,80 \pm 0,27)$ мкмоль/(л $\times$ с) у дітей контрольної групи і $(1,72 \pm 0,23)$ – у дітей дослідної групи проти $(1,18 \pm 0,14)$ у нормі ($P_1 < 0,05$, $P_2 < 0,05$), а показники основного інгібітора протеїназ $\alpha 1$ -АТ коливались коло верхньої границі довірчого інтервалу норми: $(33,40 \pm 1,36)$ мкмоль/л – у контрольній, $(33,40 \pm 1,19)$ – в основній проти $(30,40 \pm 2,40)$ мкмоль/л у нормі.

Рівень гаптоглобіну був підвищеним у 90 % осіб, а лізоциму, навпаки, зниженим ($P_1 < 0,05$, $P_2 < 0,05$). Крім цього, в сироватці крові дітей обох досліджуваних груп до проведення санаторно-курортного лікування виявлено підвищений рівень СМП порівняно з нормою – $(0,210 \pm 0,012)$ ум.од. Все це свідчить про певну активність специфічного процесу в легенях і необхідність проведення терапевтичних заходів.

Застосування спіруліни в комплексі з традиційними заходами реабілітаційного періоду сприяло нормалізації показників глобулінемії, порушень в системі «гострофазних» процесів. Достовірно знизився пул середньомолекулярних пептидів. Все це відображає позитивний ефект дезінтоксикаційної і терапевтичної дії спіруліни.

Привертає увагу вплив спіруліни на показники антиоксидантного захисту. Так, у крові дітей дослідної групи відзначено достовірне зростання активності каталази, глутатіону (табл. 1) – у 45 % дітей до рівня норми. Водночас спостерігалась тенденція до зниження активності СОД – до $(0,30 \pm 0,02)$ ум.од./мл. Це свідчить про наявність у спіруліни антиоксидантної активності, а саме як у прямого антиоксиданту, зв'язаного з впливом на супероксид аніон радикалу. Це підтверджують дослідження, проведені у дітей контрольної групи: активність глутатіону і каталази у них практично не змінювалась, у той час як активність СОД – на противагу показникам, зафіксованим у дослідній групі дітей і підлітків, – зростала та досягала рівня $(0,42 \pm 0,05)$ ум.од./мл ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Вплив спіруліни на показники гуморального імунітету у дітей і підлітків, хворих на туберкульоз легень, на етапі санаторно-курортного лікування ($M \pm m$)

Показник	Розмірність	Контрольна група		Дослідна група (лікування, доповнене препаратом спіруліна)	
		до лікування (n=12)	після лікування (n=11)	до лікування (n=13)	після лікування (n=12)
IgE	МО	$170,0 \pm 10,5$	$165,0 \pm 16,5$	$170,5 \pm 12,5$	$167,0 \pm 15,5$
IgA	г/л	$1,60 \pm 0,16$	$1,81 \pm 0,14$	$1,58 \pm 0,15$	$2,12 \pm 0,18^*$
IgM	г/л	$2,14 \pm 0,23$	$2,01 \pm 0,17$	$2,13 \pm 0,21$	$1,73 \pm 0,09$
IgG	г/л	$6,42 \pm 0,64$	$8,70 \pm 0,72^*$	$6,37 \pm 0,55$	$14,73 \pm 0,93^*$
ЦІК заг.	г/л	$2,80 \pm 0,14$	$2,60 \pm 0,08$	$2,80 \pm 0,09$	$2,10 \pm 0,04^*$
IK<11S	г/л %	$0,73 \pm 0,03$ $26,20 \pm 1,08$	$0,60 \pm 0,02^*$ $23,00 \pm 0,77$	$0,73 \pm 0,02$ $26,00 \pm 0,71$	$0,38 \pm 0,01^*$ $18,20 \pm 0,48^*$
IK 11S-19S	г/л %	$0,96 \pm 0,04$ $34,30 \pm 1,43$	$0,88 \pm 0,02$ $34,00 \pm 0,77$	$0,95 \pm 0,03$ $34,00 \pm 1,07$	$0,68 \pm 0,01^*$ $32,30 \pm 0,48$
IK>19S	г/л %	$1,10 \pm 0,06$ $39,50 \pm 2,07$	$1,12 \pm 0,05$ $43,00 \pm 1,92$	$1,12 \pm 0,05$ $40,00 \pm 1,79$	$1,04 \pm 0,03$ $49,50 \pm 1,43^*$

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На окрему увагу заслуговує інтерпретація результатів дослідження показників ЦІК (табл. 2). Так, показники ЦІК до початку лікування в обох групах були практично однакові й характеризувались підвищенням їх рівня переважно за рахунок найбільш патогенних середньо- (11S-19S) і дрібномолекулярної (<11S) фракцій. Під впливом лікування спіруліною істотно покращувались показники гуморального імунітету, що характеризувалось достовірним підвищенням IgG, зниженням рівня ЦІК, зменшенням рівня в крові небезпечних середньо- і дрібномолекулярних імунних комплексів. Особливо це помітно у дітей з наявністю супутньої патології у вигляді хронічного тонзиліту, у яких концентрація загальних ЦІК до початку санаторно-курортного етапу лікування була значно вищою від показників норми. Рівень ЦІК у більшості дітей контрольної групи (75 %) зберігався підвищенням переважно за рахунок найбільш патогенної середньомолекулярної фракції (11S-19S).

Висновок

Проведені дослідження і клінічні спостереження свідчать про багатоплановий позитивний вплив спіруліни на організм дітей і підлітків, хворих на туберкульоз легень, які перебувають на реабілітаційному етапі лікування в санаторії. Це проявляється в більш повній і швидшій нормалізації обмінних процесів, у підвищенні реактивності організму, ліквідації інтоксикаційних проявів і покращенні загального стану організму.

Література

1. Иммунология инфекционного процесса / Под ред. Покровского В.И., Гордиенко С.П., Литвинова В.И. – М., 1994. – 308 с.
2. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.

3. Janeway C.A., Travers P. Immunobiology. The Immune system in Health Disease. – 3-d ed. – Current biology Limited: Carland Publishing Inc., 1997. – P. 18-23.

4. Медицинская микробиология / Гл. ред. Покровский В.И., Поздеев О.К. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. – 1200 с.

5. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Лобзина Ю.В. – СПб: Фолиант, 2000. – 936 с.

6. Ребенок Ж.А. Современные тенденции антибиотикотерапии // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 3. – С. 125-126.

7. Тарасюк О.О., Шишка Г.В., Безкопильний І.Н. та ін. Використання харчової добавки – спіруліни в районах з антропогенним навантаженням сумішами важких металів із сполуками сірки // Гигиена населенных мест. – К., 2003. – Вып. 42. – С. 441-442.

8. Сепиашвили Ф.И. Иммунореабилитация: определение и современная концепция // Int. J. Immunorehabilitation. – 1998. – № 10. – P. 5-6.

9. Сепиашвили Ф.И. Стратегия и комплексная тактика иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // Ibid. – 1999. – № 11. – P. 5-12.

10. Черешнев В.А., Кеворнов Н.Н. Иммунопрофилактика, иммунотерапия, иммунореабилитация в комплексной иммунотерапии // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 8-9.

11. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лабор. дело. – 1986. – № 3. – С. 159-161.

PERSPECTIVES OF SPIRULINA USE IN PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND JUVENILES

O.O. Tarasyuk, Ye.M. Horban, V.M. Borys, K.D. Mazhak
SUMMARY. The investigations and clinical observations testify to multiform positive spirulina influence on the organism of children and juveniles sick with pulmonary tuberculosis treated in sanatorium on rehabilitation stage. It is manifested in more complete and fast normalization of metabolism, increase of organism reactivity, liquidation of intoxication manifestations and improvement of common state of an organism.

© Грищук Л.А., 2004
УДК 616.24-002.5-02:616.71-007.234

Л.А. Грищук

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З ОСТЕОПЕНІЧНИМ СИНДРОМОМ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Наведено дані про ефективність лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з остеопенічним синдромом залежно від використання традиційної комплексної терапії (1-а група) та з додатковим призначенням препаратів сандокал-D форте або кальцій-D₃ нікомед (2-а група). Встановлено, що термін стаціонарного лікування був меншим на 6 днів у пацієнтів 2-ї групи. Ефективність лікування туберкульозу легень краща також у 2-й групі ($P < 0,05$).

Туберкульоз продовжує залишатись актуальною проблемою сучасності. В 1995 р. в Україні зареєстрована епідемія туберкульозу, яка в останні два роки дещо стабілізувалася. Частково це зумовлено поліпшенням економічної ситуації в країні з 2000 р. [1]. Однак на ефективність лікування продовжують впливати багато інших чинників, серед яких супровідні захворювання та ускладнення. В останній час набуло великого значення питання, пов'язане з остеодefіцитними станами у людей, що проявляються у вигляді остеопенії та остеопору. Це є однією з важливих медико-біологічних і соціально-економічних проблем більшості країн світу. Від ступеня остеопенії та остеопору залежить стан кістково-суглобового та м'язового апаратів, а також більшості життєво-важливих органів і систем організму людини. Зазначене захворювання значно почастишало у зв'язку з широким застосуванням гормональних препаратів та антибіотиків [2-5]. Встановлено, що у 61,1 % хворих на туберкульоз легень спостерігають порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у вигляді остеопенії та остеопору [6], що певною мірою впливає на ефективність лікування і потребує додаткової терапії, зокрема препаратами кальцію з вітаміном D.

Вітамін D, крім впливу на процеси мінералізації кісток, регулює проліферацію клітин всіх органів і

тканин, у тому числі й клітин крові, імунокомпетентних клітин; є одним з основних регуляторів обмінних процесів в організмі, холекальциферол коригує синтез рецепторних білків, ферментів, гормонів, причому не тільки кальційрегулюючих, але й тиреотропіну, глюкокортикоїдів, пролактину, гас-трину, інсуліну, відповідає за підтримку функціональної активності багатьох органів і систем, у тому числі серцево-судинної і травної [7-9].

Метою роботи було вивчення результатів стаціонарного лікування хворих на туберкульоз легень з наявністю остеопенічного синдрому залежно від додаткового призначення до комплексної терапії препаратів кальцію з вітаміном D.

Матеріали і методи

Обстежено 58 хворих на туберкульоз легень віком від 17 до 62 років, які перебували на лікуванні в протитуберкульозному диспансері. У всіх хворих при госпіталізації був констатований остеопенічний синдром.

МЩКТ поперекового відділу хребта визначали методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії на денситометрії DRX-A виробництва «Lunar Corporation». Стан МЩКТ визначали за критеріями ВООЗ у регіоні дослідження L₁-L₄. Аналіз проведений за показником BMD (*bone mineral density*) – мінеральна щільність кісткової тканини, або густина кісткової тканини, критеріями «Young Adult» та «Age Matched».

Оцінюючи результати денситометричного обстеження для встановлення рівня порушень кісткової системи, брали до уваги стандартні відхилення від середніх показників. Терміном «остеопенія» позначається доклінічна стадія остеопору. Показники Z чи T від (-1,0) до (-2,5) розцінюють як початковий розвиток кісткових змін, або асимптомний остеопороз, що потребує профілактичного лікування і моніторингу, від (-2,5) до (-2,0) – це остеопенія III ступеня, від (-2,0) до (-1,5) – остеопенія II ступеня, а від (-1,5) до (-1,0) остеопенія I ступеня; значення Z або T до (-1,0) вважають варіантами норми.

Лікування хворих на туберкульоз легень з геморагічними ускладненнями проводилось згідно з Наказом № 233 МОЗ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Україні від 29.07.1996 р. і відповідало стандартам лікування, рекомендованого ВООЗ.

Досліджуваних поділили на 2 групи, які були подібні за віком, статтю, клінічною формою туберкульозу легень, рівнем МЦКТ. У 29 пацієнтів 1-ї групи проводилась загальноприйнята антимікобактерійна та патогенетична терапія. Особам 2-ї групи (29 хворих) здійснювали таку ж терапію, але додатково призначали препарати кальцію з вітаміном D.

Використовували препарати сандокал-D форте або кальцій-D₃ нікомед, які зменшують резорбцію кісткової тканини. Вітамін D₃, який входить до складу препаратів, покращує всмоктування кальцію з кишечника. Препарати приймали до або під час їди. Сандокал-D форте призначали по 1 порошку (2,5 г карбонату кальцію і 880 МО вітаміну D₃), протягом 3 міс. Кальцій-D₃ нікомед призначали по 2 таблетки на добу (500 мг карбонату кальцію та 400 МО вітаміну D₃), протягом 3 міс. Добова доза складала 1,0 г іонів кальцію.

Результати досліджень та їх обговорення

Обстежені обох груп були ідентичні за віком і статтю, більше було чоловіків – 58,6 % серед хворих 1-ї групи та 55,2 % – в 2-й.

Мікобактерії туберкульозу виявлені у 15 (51,7 %) хворих 1-ї групи та у 14 (48,3 %) – 2-ї. Деструкції виявлені у 16 (55,2 %) пацієнтів 1-ї групи та у 19 (65,6 %) – 2-ї.

Пацієнтам другої групи додатково протягом перших 3 міс. стаціонарного лікування призначали сандокал-D форте або кальцій-D₃ нікомед.

Як видно з таблиці 1, показники в обох групах були майже ідентичні. Що стосується терміну перебування на стаціонарному лікуванні, то пацієнти 2-ї групи виписувалися в середньому на 6 днів раніше.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика груп хворих на туберкульоз легень

Показник	Групи хворих	
	1-а (n=29)	2-а (n=29)
Вік, роки	35,93±2,29	33,14±2,46
Термін перебування в стаціонарі, дні	173,41±15,83	167,55±13,41
BMD, г/см ²	1,05±0,01	1,06±0,01
Young Adult L ₁ -L ₄ , %	87,57±0,90	88,37±0,96
Age Matched L ₁ -L ₄ , %	91,96±1,16	95,15±1,25

Наводимо приклад з історії хвороби № 1100, хворої Д., 1941 р.н., яка лікувалася з 4.10.2000 р. по 16.03.2001 р. в III легеневого відділенні Тернопільського протитуберкульозного диспансеру.

Анамнез захворювання. Зміни в легенях виявлені випадково, при оформленні санітарної книжки. Консультувалась в ОТД, госпіталізована. Останнє рентгенообстеження було рік тому. Об'єктивно: будова тіла нормостенічна. В легенях перкуторно ясний легеневиий звук, аускультативно – зліва над верхньою часткою вологі хрипи. Межі серця в нормі. Діяльність серця ритмічна, тони чисті, звучні. Пульс 80 уд/хв, АТ 120 і 80 мм рт. ст., ЧД 11 за 1 хв. Живіт м'який, неболючий. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького від'ємний з обох сторін. Фізіологічні відправлення в нормі.

Дані лабораторних методів обстеження – загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові – в межах норми.

Дослідження харкотиння – простим методом: 10.10.00 (-), 11.12.00 (-); при посіві: 10.10.00 (-), 11.12.00 (-)

Туберкулінодіагностика: реакція Манту з 2 ТО – 20 мм.

ЕКГ (6.10.00): синусова тахікардія, сповільнення провідності по правій ніжці пучка Гіса, посилення електричної активності правого шлуночка, порушення процесу реполяризації.

Рентгенографія від 3.10.00 р. В S 1-2 легень більше зліва на фоні підсиленого легеневого малюнка визначаються вогнищево-інфільтративні зміни, корені інфільтровані, межі серця в нормі, реберно-діафрагмальні синуси вільні.

Денситометрія 22.12.2000 р.: остеопенія II ступеня.

Клінічний діагноз: Інфільтративний туберкульоз верхньої частки лівої легені, фаза обсіювання. МБТ (-), Іа група. Остеопенія II ступеня.

Лікування: ізоніазид 0,3 г 1 раз на добу, рифадин 0,6 г на добу, піразинамід 0,5 г 3 рази на добу, ФІБС 1,0, вітаміни групи В. Хвора отримала додатково до комплексного лікування препарат кальцій D₃-нікомед протягом 3 міс.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На флюорограмі від 5.03.2001 р. відзначається динаміка розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін. Реберно-діафрагмальні синуси вільні.

При повторній денситометрії 12.03.2001 р. стан МЩКТ покращився, остеопенія I ступеня.

Проведене лікування виявилось ефективним, діагноз при виписці: інфільтративний туберкульоз верхньої частки лівої легені, фаза розсмоктування та ущільнення. МБТ (-), Іа група.

Констатовано, що в 1-й групі мікобактерії туберкульозу перестали виділяти ($80,00 \pm 10,32$) %

бактеріовиділювачів, у той час як у 2-й групі – ($92,90 \pm 6,86$) %. Порожнини розпаду при виписці закрились у ($56,25 \pm 12,40$) % випадків у 1-й групі та у ($84,21 \pm 8,36$) % представників 2-ї групи.

Результати лікування хворих на туберкульоз наведені в таблиці 2.

Аналізуючи ефективність лікування, слід відзначити, що значне покращення денситометричних показників частіше спостерігалось у 2-й групі пацієнтів, у той час як без змін – частіше в 1-й ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Порівняння результатів лікування хворих на туберкульоз легень

Результати лікування	1-а група (n=29)		2-а група (n=29)		P
	абс.	%	абс.	%	
Значне покращення	8	$27,59 \pm 8,29$	15	$51,72 \pm 9,28$	$< 0,05$
Покращення	9	$31,03 \pm 8,59$	12	$41,38 \pm 8,36$	$> 0,05$
Без змін	11	$37,93 \pm 9,01$	2	$6,89 \pm 4,70$	$< 0,05$
Погіршення	1	$3,45 \pm 3,37$	-	-	-

Висновки

1. У хворих на туберкульоз легень з остеопенічним синдромом до основного курсу комбінованої терапії доцільно призначати препарати кальцію з вітаміном D, такі як сандокал-D форте або кальцій-D₃ нікомед.

2. Призначення додатково препаратів кальцію з вітаміном D зменшує термін стаціонарного лікування в середньому на 6 днів, покращує результати лікування основного захворювання ($P < 0,05$).

Література

1. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи їх подолання // Укр. пульмонолог. журн. – 2004. – № 2. – С. 6-11.
2. Поворознюк В.В. Остеопороз і вік // Проблеми остеології. – 1999. – Т. 2, № 1. – С. 12-27.
3. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. – Симферополь: Одиссей, 1997. – 216 с.
4. Рожинская Л.Я. Соли кальция в профилактике и лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 43-45.
5. Riggs B.L., Melton L.J. Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. – Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1995. – 524 p.
6. П'ятночка І.Т., Гришук Л.А. Мінеральна щільність кісткової тканини у хворих на туберкульоз легень // Проблеми остеології. – 2002. – № 2-3. – С. 108-111.

7. Емельднов А.В., Шевелев С.Э., Мурин Б.А., Амосов В.И. Эффективность кальция и витамина D3 в лечении стероидного остеопороза у больных гормонозависимой бронхиальной астмой // Терапевт. архив. – 1999. – № 11. – С. 68-69.

8. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чебурякин А.В. Новый взгляд на витамины группы D // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 8, № 1. – С. 38-42.

9. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и остеопороз // Междунар. мед. журн. – 2002. – № 1-2. – С. 206-210.

RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH THE FIRST DIAGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS AND OSTEOPENIC SYNDROME

L.A. Hryshchuk

SUMMARY. This article cites the data about efficiency of treatment of the patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis with osteopenic syndrome depending on use of traditional complex therapy (the first group) and with additional prescribing of preparations sandocal D-forte or calcium D₃ nicomed (the second group). It is established, that the term of hospitalization was 6 days shorter for patients of the 2-nd group. Efficiency of treatment in patients from second group ($P < 0,05$) was reliably better than in the 1-st group.

С.М. Коваленко, О.В. Деміховська, С.А. Риженко, О.Г. Радченко

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ КУЛЬТУРИ КЛІТИН MDCK ДЛЯ ІЗОЛЯЦІЇ ВІРУСІВ ГРИПУ

Дніпродзержинська санітарно-епідеміологічна станція,
Дніпропетровський інститут народної медицини

Наведені результати першого в Україні досвіду впровадження методу ізоляції вірусу грипу на лінії клітин MDCK у роботу практичної вірусологічної лабораторії. Використання культурального методу протягом трьох епідемічних сезонів дозволило підвищити результативність вірусологічного нагляду за грипом, а також заощадити час і матеріальні ресурси.

Виділення та ідентифікація вірусу грипу від хворих під час сезонних підйомів має велике значення не тільки для етіологічної діагностики, але й для епідеміологічного нагляду за циркулюючими актуальними грипозними штамі.

Традиційним і найбільш розповсюдженим методом виділення вірусу грипу з носоглоткових змивів від хворих є курячі ембріони. Останніми роками результативність цього методу у вірусологічних лабораторіях України дещо знизилася [1]. Неможливість своєчасного виділення вірусів грипу на курячих ембріонах частково пов'язана з відсутністю систематичних закладок на інкубаторах.

Характерною відмінністю сучасних циркулюючих штамі вірусів грипу А та В є зміна їх рецепторної чутливості, зокрема відмічається підвищення тропізму вірусів грипу до клітинних культур порівняно з курячими ембріонами [2]. Тому у світовій практиці все активніше використовується для ізоляції вірусів грипу епітеліальна культура клітин нирки собаки MDCK [3]. Результативність виділення вірусів при дослідженні на культурі клітин в окремих випадках сягає 33 % [4]. Дуже низька результативність вірусологічних досліджень в 1999-2000 рр., а також незадовільна забезпеченість курячими ембріонами призвели до вивчення можливості впровадження у практичній вірусологічній лабораторії досліджень на культурі клітин MDCK з метою ізоляції вірусу грипу від хворих під час епідемічного сезону [5].

Метою роботи було впровадження методу виділення вірусів грипу на культурі клітин MDCK,

а також визначення результативності та економічної доцільності цього методу в умовах практичної вірусологічної лабораторії.

Матеріали і методи

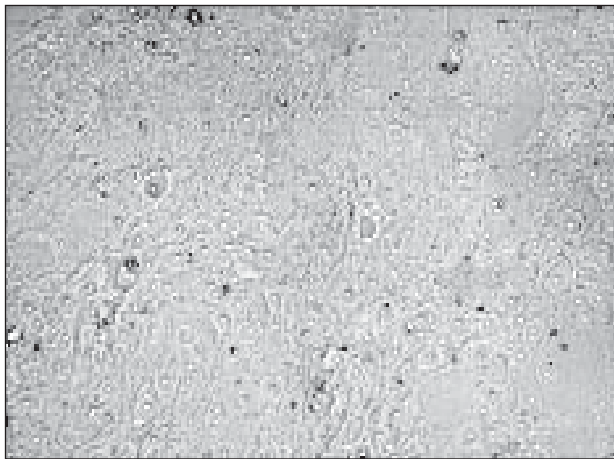
Збір носоглоткових змивів від хворих на грип і ГРВІ було організовано в лікувальних закладах при звертанні хворих за медичною допомогою в перший день хвороби. Транспортування проб до лабораторії здійснювалось, як правило, в день їх забору. В лабораторії змиви після первинної обробки та деконтамінації пеніциліном (400 ОД/мл), стрептоміцином (200 мкг/мл), ністатином (100 ОД/мл) зберігались до вірусологічного дослідження не більше 2 діб при температурі +6 °С [6].

Дослідження проводились на перещеплюваній культурі клітин MDCK (епітеліальні клітини нирки собаки), що попередньо була адаптована до поживного середовища DMEM (виробник «Підприємство з виробництва бактерійних і вірусних препаратів» Інституту поліомієліту та вірусних енцефалітів ім. М.П. Чумакова РАМН, Росія) з додаванням 10 % сироватки крові великої рогатої худоби (виробник АТ «Конотопм'ясо», Україна), з антибіотиком гентаміцином (100 мкг/мл). Клітини знімали розчинами версену та трипсину у співвідношенні 1:1, розсівали у флаконах по 1,5-2,0 мл [7]. Для виділення вірусів грипу використовували 48-годинну культуру клітин MDCK. Після контакту матеріалу (по 0,2 мл) протягом 2 год при кімнатній температурі до флакону з культурою клітин вносили підтримуюче середовище. Інокульовані клітини інкубували при 34 °С протягом 5 діб, щоденно мікроскопували для обліку цитопатичної дії.

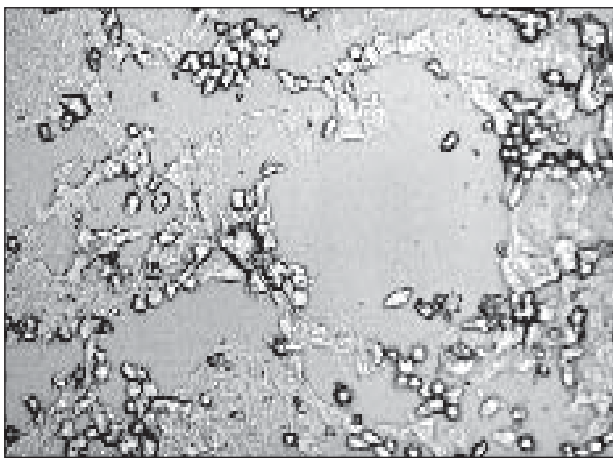
З усіма культуральними рідинами проводили реакцію гемаглютинації з 0,5 % суспензією еритроцитів кур та з 0,4 % суспензією еритроцитів 0(I) групи крові людини [6]. Суспензію еритроцитів людини готували з еритроцитарної маси, яку одержали зі станції переливання крові. Титрування та ідентифікацію вірусомісного матеріалу здійснювали мікрометодом, що дозволяло економічно його використовувати. Результати досліджень опрацьовані методами варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

Метод ізоляції вірусів грипу на культурі клітин MDCK був впроваджений у роботу вірусологічної лабораторії м. Дніпродзержинська у 2001 р. Виділені в нашій лабораторії 9 вірусів грипу A(H1N1) були першими в Україні, одержаними на культурі клітин MDCK [1]. Всього за 2001-2003 рр. виконано 351 дослідження, виділено 14 штамів вірусів, що становить 3,9 %. Від хворих з діагнозом «грип» виділено 10 вірусів (71,4 %), від хворих на ГРВІ – 4 штами (28,5 %). Видовий склад вірусів представлено так: 11 штамів A(H1N1) (78,5 %), 3 штами вірусу грипу B (21,5 %). Підтвердження результатів і подальше вивчення виділених вірусів грипу було проведено в Центрі грипу Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України (м. Київ). Всі штами епідемічних сезонів 2001 та 2003 рр.



Мал. 1. Культура клітин MDCK.



Мал. 2. Культура клітин MDCK через 72 год після зараження вірусом грипу A (H1N1).

ідентифіковані як віруси грипу A/Нова Каледонія 20/99 (H1N1). В 2002 р. виділені віруси грипу належали до штаму B/Сичуань/379/99.

При первинному зараженні було виділено 14,2 % вірусів, на першому пасажі – 85,7 %. Морфологічні зміни культури клітин, зараженої носоглотковими змивами від хворих, спостерігались не раніше як через 72 год інкубації у вигляді дегенерації, яка нагадувала «макові розсипи», з подальшою фрагментацією клітинного моношару (мал. 1, 2). Титри виділених вірусів були невисокими: 7,1 % вірусів мали титр 1:16, 50,0 % – 1:8, 42,8 % штамів – 1:4. Позитивна гемаглютинація відмічалась тільки з тими культуральними рідинками, де спостерігалась цитопатична дія. Усі без винятку штами вірусів грипу, щойно виділені на культурі клітин, давали позитивну реакцію аглютинації з еритроцитами крові людини і тільки 28,5 % штамів реагували з еритроцитами кур. Це підтверджує спостереження російських авторів щодо зміни тропізму сучасних епідемічних вірусів грипу A та B до гемаглютинінових рецепторів, а саме зниження рецепторної чутливості еритроцитів кур при одночасному збільшенні її до еритроцитів людини [2, 8].

Порівнюючи метод ізоляції вірусів грипу на культурі клітин з традиційним методом (курячі ембріони), слід відзначити, що при використанні курячих ембріонів питома вага позитивних знахідок коливалася (1991-1993 рр.) від 1,3 до 3,3 % (у середньому $2,1 \pm 0,7$), а при дослідженнях на культурі клітин (2001-2003 рр.) – від 1,6 до 11,5 % (у середньому $3,9 \pm 1,0$).

Крім підвищення результативності досліджень культуральний метод виявився більш економічним. За нашими підрахунками, вартість одного дослідження на курячому ембріоні складала в середньому 13 грн 32 коп., одного дослідження на культурі клітин – 10 грн 85 коп. Крім того, цей метод дозволяє заощаджувати час, бо первинний скринінг заражених культур здійснюється при перегляді клітин під мікроскопом, а ідентифікації потребують тільки ті культуральні рідини, де спостерігалась цитопатична дія вірусу грипу.

Висновки

1. Метод виділення вірусів грипу від хворих на культурі клітин MDCK впродовж епідемічного сезону є більш результативним порівняно з традиційним методом використання курячих ембріонів.
2. Культуральний метод виділення вірусів грипу, впроваджений у практику вірусологічних лабораторій, дозволяє економити час і матеріальні ресурси.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Міроненко А.П. Методичні підходи до виділення вірусів грипу та реалізація їх в Україні // Лабор. діагностика. – 2001. – № 4. – С. 42-44.
2. Бурцева Е.И., Иванова В.Т., Оскерко Т.А., Слепушкин А.Н. Свойства вирусов гриппа А и В, выделенных на куриных эмбрионах и в культуре клеток MDCK // Вопросы вирусологии. – 2001. – № 1. – С. 29-33.
3. Вороненко С.Г. Віруси грипу // Посібник з медичної вірусології. – Київ: Здоров'я, 1995. – 332 с.
4. Беляев А.Л., Слепушкин А.Н. Грипп вчера, сегодня, завтра // Медицинская сестра. – 2002. – № 6. – С. 32-35.
5. Коваленко С.М., Коробка Н.Я. Выделение вирусов гриппа на культуре клеток // Проблемы епідеміології, екології та гігієни. – Дніпропетровськ: Пороги, 2001. – С. 78-79.
6. Методи лабораторної діагностики грипу та гострих респіраторних інфекцій: Методичні рекомендації, затверджені Наказом МОЗ України від 09.02.1998 р. №30. – С. 28-31.

7. Голубева Л.И., Клевцова Г.А., Иванова В.Т. и др. Выделение вирусов гриппа в Новгороде в 1990-1991 гг. // Вопросы вирусологии. – 1993. – №1. – С. 7-8.

8. Иванова В.Т., Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н. и др. Распространение и свойства эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В, вызвавших подъемы заболеваемости в России в 1999-2002 гг. // Там же. – 2003. – № 4. – С. 11-15.

EXPERIENCE OF MDCK CELL CULTURE USAGE FOR INFLUENZA VIRUSES ISOLATING

S.M. Kovalenko, O.V. Demikhovska, S.A. Ryzhenko, O.H. Radchenko

SUMMARY. The article presents the results of the first Ukrainian experience of implementation of influenza virus isolating method using MDCK cells into the work of virusologic laboratory. Usage of cultural methods during 3 epidemic seasons made it possible to improve the results of influenza virusologic inspection and to save time and material resources.

© Колектив авторів, 2004
УДК 619:579,842.14:616-076:636.5

А.Г. Дяченко, О.М. Савінова, В.В. Липовська, А.Ю. Волянський, І.Ю. Кучма

ФАКТОРФЕРТИЛЬНОСТІ(F)ЕНТЕРОБАКТЕРІЙЯК ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙМАРКЕР

Сумський державний університет, Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова, м. Харків

Проведені дослідження циркулюючих ентеропатогенних штамів ешерихій, шигел і сальмонел наявність фактора кон'югативності. Встановлено, що 85 % циркулюючих штамів S. flexneri 2a мають донорську активність відносно F-фактора. Серед ентеропатогенних E. coli (EPEC) різних сероварів кількість таких штамів становить 63 %, у S. enteritidis – 15 %. Оскільки 63 % штамів ентеропатогенних ешерихій мають гемолітичну активність і F-плазмиду кон'югативності, можна вважати визначальними селективними ознаками патогенних ешерихій одночасну присутність гемолітичної та донорської активності відносно F-фактора. Наявність плазмід кон'югативності є важливим епідеміологічним маркером. Згідно з одержаними даними, можна припустити збереження основних сероварів серед циркулюючих штамів ентеробактерій в наступному році. В той же час можна очікувати зниження частки серовару S. enteritidis серед інших збудників сальмонельозної інфекції.

В умовах повсюдного поширення і багаторічної тенденції до росту захворюваності кишковими інфекціями особливу значимість мають прості, інформативні методи діагностики таких ентеробактерій, як ентеропатогенні ешерихії, шигели, сальмонели.

Патогенні ентеробактерії характеризуються поліетіологічністю, значною варіабельністю антигенного складу, різною роллю мікробів та їх токсинів у патогенезі інфекційних захворювань, можливістю зміни збудника [1].

Оцінка епідеміологічної значимості культур, що виділяються від хворих, може ґрунтуватися не тільки на вивченні класичних морфологічних, культуральних, біохімічних і антигенних властивостей, але й на чіткому визначенні маркерів, що забезпечують селективні переваги збудника [2-4].

Поряд з маркерами бактерійної персистенції: антилізабельна, антикомплементарна активність, здатність до інактивації бактерійного складового

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

препарату інтерферону, адгезивність [5], дуже показові ознаки бактерій, зумовлені кон'югативними плазмідами, серед яких найбільше вивченими є плазміді резистентності і коліциногенності. Оскільки про F- і F'-подібні кон'югативні плазміді, у тому числі й про Fd-плазміді шигел, є лише поодинокі відомості [6], метою дослідження було вивчення циркуляції F- і F'-факторів кон'югативності в клітинах ентеропатогенних ешерихій, шигел і сальмонел, а також можливість використання цього фактора як епідеміологічного маркера.

Матеріали і методи

Вивчено 98 штамів ЕПЕС різних сероварів, 120 штамів серовару *S. flexneri* 2a, що є головним збудником серед виду *S. flexneri*, і 78 штамів *S. enteritidis*.

Дослідження проведені на кафедрі клінічної імунології і мікробіології Харківської медичної академії післядипломної освіти. Культури були отримані з бактеріологічних лабораторій м. Суми і Харків.

Донорську активність культур за F-фактором вивчали й оцінювали відповідно до методики, запропонованої для типування дизентерійних бактерій за допомогою нового класу бактеріофагів – донороспецифічних [7].

Для упізнання F-плазміді ешерихій використовували еталонні бактеріофаги *E. coli* MS2 і ф-П, для індикації Fd-плазміді шигел – фаги Fd-92 і Fd-9T і для виявлення F'-подібних плазмід сальмонел – донороспецифічний фаг *S. enteritidis* F'-5, отриманий О.В. Обуховською [8] за способом, розробленим Е.М. Савиною із співавт. [9], зі штамів *S. enteritidis* 5. У якості контрольних штамів використовували еталонні культури *E. coli* CA 8213 /F+/, *E. coli* C-600 /F-/, *S. flexneri* 2a штам 112, /F+/, *S. sonnei* 864-9 /F-/, *S. enteritidis* 5 /F+/.

Результати досліджень та їх обговорення

Для проведення досліджень з ідентифікації донорських штамів ентеробактерій за F-фактором нами були отримані серії бактеріофагів на м'ясопептонному бульйоні при pH середовища 7,2-7,4.

Отримані результати дозволяють зробити висновок про те, що експресія фагів має циклічний характер і, очевидно, пов'язана з біоритмами життєдіяльності клітин, тому що найвищі титри бактеріофагів відзначені при їх одержанні у весняні місяці (кінець лютого, березень, квітень). При цьому для кожного бактеріофага визначені свої максимальні титри, що не враховують можливу подальшу їх концентрацію.

Найбільш концентровані серії виявлені в бактеріофага Fd-92 (фаги без додаткового концентрування мали титр 10^8 - 10^{11}), потім у фага Fd-9T (титр 10^7 - 10^{10}). Досить невисокі титри були у фагів ешерихій – до 10^6 . У донороспецифічного фагу *S. enteritidis* F'-5 не вдалося одержати титри, що перевищують 10^4 - 10^5 .

Результати досліджень донороспецифічної активності патогенних ентеробактерій наведені в таблиці 1.

При ідентифікації донорських властивостей найчіткіші результати отримані серед *S. flexneri* 2a. Всі штами були диференційовані на донорські та реципієнтні, з них 85 % були донорськими.

Донорська активність шигел зумовлена присутністю в клітині фактора генетичного переносу Fd, що і детермінує чутливість цих клітин до фага Fd-92.

Відомо, якщо в мікробній популяції кількість донорських клітин складає 80 % і більше, такий штам має селективні переваги [6, 10]. Очевидно, присутність кон'югативної плазміді Fd і є одним з факторів, що пояснюють перевагу того або іншого серовару шигел.

Серед штамів ентеропатогенних ешерихій, виділених від хворих після проведеного курсу антибіотикотерапії, виявлено, що 63,27 % бактерій лізувалися донороспецифічним бактеріофагом MS2, що свідчило про присутність у геномі цих клітин F-плазміді ешерихій, тобто вказувало на донорську активність штамів. Усі вивчені штами ентеропатогенних ешерихій володіли і гемолітичною активністю, що є одним з факторів патогенності культури ешерихій.

У досліджених регіонах зареєстровано 12 сероварів ЕПЕС. Зазначене визначення донорської активності ЕПЕС за допомогою донороспецифічного фага MS2 показало, що у 9 сероварів вияв-

Таблиця 1

Донороспецифічна активність за F-фактором провідних збудників ГКІ, циркулюючих в 2001-2003 рр. в м. Суми і м. Харків

Культура	Кількість штамів	Лізіс фагом																			
		MS2 (PF ⁺)		ф2 (pF ⁺)		Не лізу-ються		Полілі-забельні		Fd-92 (pFd ⁺)		Fd-9T (pFd ⁺)		Не лізу-ються		Полілі-забельні		F-5 (pF ⁺)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Неліза-бельні	%
<i>S. enteritidis</i>	78	1	1,3	19	24,3	58	74,4	-	-	-	-	18	23,1	60	76,9	-	-	12	15,4	66	84,6
<i>S. flexneri</i> 2a	120	-	-	-	-	-	-	-	-	102	85,0	18	15,0	-	-	-	-	-	-	-	-
ЕPEC	98	62	63,3	30	30,6	6	6,1	-	-	-	-	30	30,6	68	69,4	-	-	-	-	-	-

Примітки: ЕПЕС – ентеропатогенні ешерихії *coli*; pF⁺ – наявність плазміді в клітині; pF⁻ – відсутність плазміді в клітині.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лені донорські властивості. Донорською активністю за F-фактором володіли всі виділені культури серовару 408, частка яких у популяції всіх штамів ешерихій, що лізувались фагом MS2, склала 42 %. На другому місці за донорською активністю були культури серовару 075. Вони склали 24,2 % від загальної кількості лізованих штамів. Виходячи з цього, можна прогнозувати, що в наступні роки, можливо, зросте кількість захворювань, зумовлених сероварами 408 і 075, хоча вони ще не набрали в популяції критичної маси, яка забезпечує реалізацію їх селективних переваг. Тому поряд з вищевказаними сероварами будуть реєструватися й інші.

Матеріали стосовно донорської активності штамів *S. enteritidis*, а серед них виявлено тільки 12 % донорських штамів, свідчать про те, що цей серовар сальмонел в наступні роки матиме вже меншу епідеміологічну значущість і втратить провідну роль серед збудників сальмонельозної інфекції.

Висновки

1. Серед циркулюючих штамів патогенних ентеробактерій донорська активність за F-фактором у 85 % виявлена у *S. flexneri* 2a, в 63,2 % – у EPEC різних сероварів, виділених від хворих після проведеної антибіотикотерапії, і в 15,4 % – у сероварів анта *S. enteritidis*.

2. Наявність гемолітичної активності у EPEC в 63,2 % збігалася з присутністю F-плазмиди кон'югативності ешерихії, що дає можливість вважати визначальними селективними ознаками для патогенних ешерихій поєднане виявлення гемолітичної і донорської активності за F-фактором. Ці ознаки можуть бути надзвичайно корисні для ідентифікації збудника у випадку неможливості проведення серологічної ідентифікації культури через інаглютинабельність, поліаглютинабельність чи за технічними причинами (відсутність специфічних сироваток в районних бактеріологічних лабораторіях).

3. На підставі проведених досліджень можна з великою імовірністю припустити, що в наступному році драматичних змін серед циркулюючих збудників ентеробактерій не буде. Провідним сероваром серед *S. flexneri* залишиться *S. flexneri* 2a. У той же час відсоток циркулюючих штамів серовару *S. enteritidis* буде знижуватись.

Література

1. Покровский В.И. Энтеробактерии. – М.: Медицина, 1985. – 121 с.

2. Бондаренко В.М. Изучение факторов патогенности шигелл, как основы конструирования диагностических и профилактических препаратов // Журн. микробиол. – 1996. – № 3. – С. 29-34.

3. Солодовников Ю.П., Марков В.Ю., Минаев В.А. Эпидемиологические детерминанты неравномерного территориального распространения дизентерии Зонне // Там же. – 1996. – № 1. – С. 34-37.

4. Ставицкая Е.Л., Нарвская О.В., Мокроусов И.В. Генотипирование штаммов *Shigella flexneri* 2a, выделенных от больных острой дизентерией в С.-Петербурге // Там же. – 1998. – № 3. – С. 63-67.

5. Ляшенко И.Э., Гриценко В.А. Использование биопрофиля эшерихий для эпидемиологического маркирования // Там же. – 1996. – № 3. – С. 110-114.

6. Савинова Е.М., Кособуцкий Л.А., Чернявский В.И. Fd-подобные конъюгативные плазмиды шигелл и фаги, специфичные в отношении донорских и реципиентных клеток // Сб. матер. науч.-практ. конф. – Харьков, 1993. – С. 94.

7. Идентификация дизентерийных культур при помощи фагов, специфичных в отношении донорских и реципиентных штаммов: Информ. письмо / Савинова Е.М., Китченко А.В., Пехов А.П. – Киев, 1982. – С. 2.

8. Обуховская О.В. Здобуття бактеріофагів з епізоотичних штамів *Salmonella enteritidis* і *Salmonella pulorum-gallinarum* // Ветер. мед. – Харків, 1997. – Вип. 71. – С. 88-93.

9. А. с. № 847578 от 15.03.1981. Савинова Е.М., Пехов А.П., Китченко А.В. Способ получения умеренных активных бактериофагов. – Бюл. № 8.

10. Мейнел Г. Бактериальные плазмиды. – М.: Мир, 1976. – 237 с.

ENTEROBACTERIAE FERTILITY FACTOR (F) AS EPIDEMIOLOGICAL MARKER

A.H. Dyachenko, O.M. Savinova, V.V. Lypovska, A.Yu. Volyansky, I.Yu. Kuchma

SUMMARY. The circulating strains of enteropathogenic *E. coli*, *Shigella* and *Salmonella* are researched for availability of F-factor of conjugation. 85 % circulating strains of *S. flexneri* 2a have the donor activity for F-factor. Among enteropathogenic *E. coli* of various serovars the number of such strains is 63 % and in *S. enteritidis* it is 15 %. As 63 % of EPEC strains have hemolytic activity and F-conjugative plasmid, the simultaneous availability of hemolytic and donor activity for F-factor should be considered as decisive selective signs of pathogenic *E. coli*. There are especially useful for identification of microorganisms. Conjugative plasmids are important epidemiological markers. Proceed from our research very likely preservation of main variant among circulate enterobacteria at next year find probably reducing *S. enteritidis* among another agents of salmonella infection.

© Колектив авторів, 2004
УДК 616.98-097:578.828.6+616.97]-057.875:311.212

А.А. Хлопась, М.Т. Ковальчук, М.Я. Яковенко, Н.Л. Магура, О.А. Хлопась **ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОІНФОРМОВАНOSTІ ПРО СНІД** **І В ЕНЕРГІЧНИХ ВОРОБИВ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДАХ**

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського,
Бережанський агротехнічний інститут

У рамках Всесвітнього дня боротьби з ВІЛ/СНІДом вивчено ефективність антиСНІД-освітньої роботи серед шкільної та студентської молоді (491 особа) шляхом анкетування до та після проведення освітніх заходів. Встановлено, що активні форми роботи (участь молоді у підготовці круглих столів, семінарів, стінгазет, санбюлетенів) дали істотно кращі знання, ніж пасивні (лекції та бесіди спеціалістів).

За даними Українського Центру профілактики та боротьби зі СНІДом, перші випадки ВІЛ-інфекції в Україні були зафіксовані в 1987 р. після початку широкомасштабного скринінгу населення на антитіла до ВІЛ. До кінця року було виявлено 6 ВІЛ-інфікованих жителів України та 75 іноземних громадян. Поширення ВІЛ до 1994 р. в Україні проходило відносно повільно. Всього за період 1987-1994 рр. було зареєстровано 183 ВІЛ-інфіковані громадяни України. На початку 1995 р. виникла епідемія ВІЛ-інфекції серед ін'єкційних наркоманів і число інфікованих одразу зросло майже в 10 разів, а в наступні роки продовжувало стрімко збільшуватись [1].

Згідно з даними Європейського центру епідеміологічного моніторингу за СНІДом, сьогодні в Україні налічується близько 600 тис. ВІЛ-інфікованих і їх кількість продовжує зростати надзвичайно швидко, що можна розцінювати як епідемію чи навіть пандемію [2].

У цих умовах, на нашу думку, першочерговим завданням державних і громадських інституцій, що займаються профілактикою ВІЛ-інфекції, є якомога ширша навчальна робота серед молоді. Вітчизняні та зарубіжні автори, які займаються антиСНІД-пропагандою, погоджуючись з необхідністю значного розширення освітньої роботи, сперечаються лише щодо її форм. Так, пропонують серед іншого створити й запровадити до навчальних планів закладів освіти спеціальну програму з метою на-

дання підліткам знань і навичок з питань здорового способу життя, формування моральних і духовних цінностей, відповідних уявлень про сім'ю та батьківство, безпечну поведінку [3]. Після обговорення різних методів профілактики ВІЛ-інфекції: компанії в засобах масової інформації, «малі» інформаційні форми (плакати, листівки, буклети), семінари, шкільні освітні програми, інформування за принципом «рівний – рівному», зроблено висновок, що ефективність перших трьох методів є доволі низькою, бо охоплює переважно людей уже поінформованих і небайдужих й оминає велику групу найбільш піддатливих – дітей та підлітків [1]. Автори високо оцінили метод інформування «рівний – рівному», який здобуває все більшої популярності в молодіжному середовищі (студенти-волонтери).

Серед зарубіжних авторів досі дискутується питання, з якого віку слід розпочинати антиСНІД-освітні заходи [4, 5] та чи повинні вони включати пропаганду безпечної сексуальної поведінки [6]. Цікавим є досвід навчання учнівської молоді та студентів [7], який полягає у проведенні тематичних вечорів, до яких ініціативна група молоді готує теоретичну базу та наочність (як правило – короткий відеофільм чи слайди) і направляє хід дискусії.

Серед новачків американські автори пропонують поширювати безкоштовні відеопрограми антиСНІДу для спільного перегляду підлітками та їх батьками [8].

У США велике значення в антиСНІД-пропаганді приділяється роботі сімейного лікаря [9], якому довіряють у родині, які він обслуговує. Автори діляться п'ятирічним досвідом освітньої роботи сімейних лікарів саме з дітьми та підлітками, без вікових обмежень. Ідеться лише про те, що об'єм інформації диференціюється залежно від віку.

Більшість вірусоносіїв і хворих на СНІД в Україні – це молодь, віком від 15 до 25 років. У цих умовах вивчення рівня поінформованості моло-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дих осіб у проблемах СНІДу набуває винятково великого значення.

Незважаючи на багаторічні пошуки наукових колективів, високоефективних ліків від СНІДу досі не створено, як і не виготовлено вакцини. Тому на шляху поширення ВІЛ-інфекції сьогодні людство може поставити лише одну перепону – профілактику. А серед найбільш дієвих методів профілактики як вітчизняні, так і зарубіжні автори [3, 10] називають своєчасну та якомога повнішу поінформованість підлітків про СНІД й венеричні хвороби. Вік молоді, з якого слід розпочинати її навчання, намагаються обумовити різними національними традиціями виховання, моральними засадами суспільства, ба, навіть релігійною приналежністю чи віросповіданням учнів [11].

На думку інших, не повинно існувати жодної вікової межі серед слухачів освітньої антиСНІД-програми, лише її зміст мав би підбиратись залежно від віку учнів [12]. Таким чином, поінформованість молоді, яка становить найбільшу групу ризику в умовах глобального поширення ВІЛ-інфекції, є головною ланкою профілактики захворювання.

Мета роботи – вивчити рівень поінформованості шкільної та студентської молоді м. Бережани Тернопільської області в проблемах СНІДу і венеричних хвороб до й після заходів інформування на цю тематику в рамках Міжнародного дня боротьби зі СНІДом.

Матеріали і методи

Робота виконана на основі аналізу даних опитування 386 старшокласників чотирьох загальноосвітніх шкіл м. Бережани та 105 першокурсників Бережанського агротехнічного інституту до й після прослуховування ними курсу заходів, присвячених Міжнародному дню боротьби зі СНІДом. У комплекс заходів входили: лекції та бесіди лікаря, семінари та круглі столи, конкурси стінгазет і санбюлетенів, які готували самі підлітки.

Всього опитано 491 особу, віком від 15 до 18 років, з них 219 (44,6 %) хлопців і 272 (55,4 %) дівчат.

Протягом двох тижнів напередодні Всесвітнього дня боротьби зі СНІДом всі опитувані були охоплені освітньою роботою, однак, через брак часу та людського фактору, – не в однаковій мірі. Так, лише серед 105 слухачів вдалося провести бесіди, семінари, круглі столи, конкурси стінгазет і санбюлетенів. Серед решти опитуваних освітні заходи розподілились таким чином: для 134 учнів проведено лише загальну лекцію, 84 – лекцію та бесіди в класах, 168 – крім лекції та бесід проведено семінари, доповіді, до яких учні готувалися самі.

Опитування проводились шляхом анонімного анкетування. Питання анкети було підібрано таким чином, щоб

з'ясувати вузлові моменти базових знань про ВІЛ-СНІД, їх об'єм, у тому числі – про шляхи передачі збудника та методи профілактики захворювання. Враховуючи близькість за шляхами поширення ВІЛ-інфекції та венеричних хвороб, в анкету було включено також питання щодо шляхів передачі, перших проявів і наслідків венеричних захворювань. Було враховано, що серед факторів поширення ВІЛ-СНІДу в молодіжному середовищі найчастіше називають ризиковану поведінку, пов'язану з вживанням алкоголю, тому останнє питання анкети було присвячено саме цьому.

Анкети, заповнені до та після антиСНІД-освітніх заходів, обробляли і оцінювали роздільно. Отримані результати порівнювали, а різницю показників перевіряли методом оцінки значущості даних, що базується на критерії Стюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Джерела знань про СНІД та венеричні хвороби серед молоді

Відповіді на це питання анкети практично не відрізняються від даних літератури [3], згідно з якими 46 % підлітків отримують знання про СНІД з телебачення, на другому місці – ровесники та друзі (41 %), на третьому – вчителі та медпрацівники (11 %), а на останньому – батьки (2 %).

Привертає увагу відсутність різниці у відповідях на це питання анкети підлітків – мешканців міста і села. На нашу думку, це пов'язано з вирівнюванням матеріального достатку та доступності інформації для різних категорій жителів.

Рівень обізнаності з шляхами передачі ВІЛ-СНІДу та венеричних хвороб

Аналіз базового рівня знань з цього питання серед опитуваних викликає тривогу, оскільки свідчить про односторонню, неповну поінформованість підлітків. Незважаючи на те, що більшість молодих людей серед шляхів інфікування як основний називають статевий шлях (94 %), уже наступну тезу про переливання інфікованої крові правильно вказують лише 52 % хлопців та 57 % дівчат. Подібна поінформованість про передачу збудника через використані шприци – відповідно 57 та 63 %.

Після проведення освітніх заходів з антиСНІДу результати анкетування мали значно інший вигляд – як загалом, так і в окремих групах опитуваних. Так, практично всі підлітки назвали статевий і парентеральний (через переливання крові та використані шприци) шляхи головними в поширенні ВІЛ-інфекції та венеричних захворювань. Одночасно знизилась попередня настороженість молоді щодо поцілунків.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поінформованість у методах профілактики

Результати базового анкетування з цього питання свідчать про певне відставання у поінформованості залежно від статі опитуваних. І, як не дивно, краще поінформованими виявились хлопці: 79 % дали правильні відповіді щодо необхідності застосування презервативів, дівчата – 67 %. Зате дівчата частіше вказували на необхідність утримання від дошлюбних статевих контактів – 47 % позитивних відповідей, тоді як у хлопців – 31 %.

Проте такий рівень знань не може задовольнити нас сьогодні, і тому спрямованість антиСНІД-пропаганди набула особливого акценту на заходи профілактики. Результати цього не забарились – повторне анкетування показало майже 100 % засвоєння матеріалу освітньої програми. Краще засвоїли матеріал слухачі у тих групах, які самостійно працювали над підготовкою семінарів, круглих столів, стінгазет і санбюлетенів.

Рівень знань молоді з проблем венеричних захворювань

Якщо базовий рівень знань опитуваних з проблем ВІЛ-СНІДу можна охарактеризувати як недостатній, то рівень поінформованості з венеричних хвороб є вкрай незадовільним. Анкетування показало практично повну відсутність орієнтування підлітків у цій площині. Показовим прикладом сказаного вище може бути те, як підлітки відповіли на питання про перші ознаки гонореї.

Правильні відповіді на питання анкети дали близько 50 % хлопців і менше третини дівчат. Наступне питання про венеричні хвороби як причину безпліддя не набрало й третини правильних відповідей, а питання про віддалені наслідки венеричних захворювань – ще менше.

Вивчення поінформованості молоді про вплив шкідливих звичок на здоров'я

Це питання – єдине, на яке майже всі опитувані дали правильні відповіді. Це можна розцінити як хороший приклад освітньої пропаганди через засоби масової інформації, курси ОБЖД та медико-санітарну підготовку в школі.

Отримані результати базового опитування молодих людей показали значні прогалини в їх знаннях про ВІЛ-СНІД і венеричні хвороби. Особливо важливо, що анкетуванням вдалось визначити найслабші ланки у поінформованості підлітків. Зокрема це стосується шляхів зараження та методів профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом, перших ознак і наслідків венеричних хвороб. Відповідно до цього

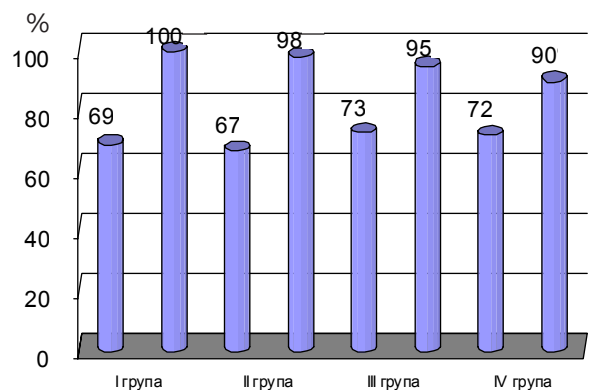
були відкориговані та проведені освітні заходи зі СНІДу. Повторне опитування показало правильність корекції освітніх заходів.

Поінформованість молоді у проблемі СНІДу

Доводиться констатувати недостатню поінформованість опитуваних як у питаннях шляхів передачі ВІЛ-інфекції, так і у питаннях запобігання зараженню цими недугами. Більше того, навіть після проведення освітніх заходів, рівень знань підлітків не досяг 100 % показників.

Оцінка методів інформування про ВІЛ-СНІД

Як уже було зазначено вище, нам не вдалося провести серед усіх опитаних всього комплексу антиСНІД-освітніх заходів. Лише у 105 першокурсників агротехнічного інституту (I група), крім бесід і семінарів, було проведено ще круглі столи, які готували самі студенти, а також конкурси стінгазет і санбюлетенів. У 168 учнів загальноосвітніх шкіл (II група) проведено лекцію та семінар, у 84 – лекцію та бесіду (III група), у 134 – лише лекцію (IV група). Якщо базовий рівень знань опитуваних практично не відрізнявся, то після освітніх заходів показники значно відрізнялися з переважанням ($P < 0,05$) у групах, де заходи передбачали активну участь опитуваних у їх підготовці та проведенні (мал. 1).

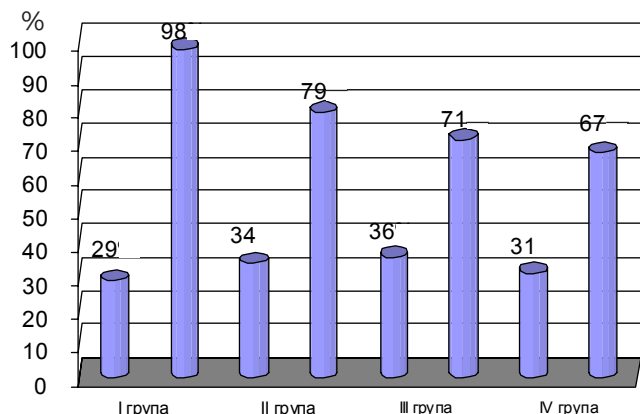


Мал. 1. Рівень знань опитаних (до та після проведення антиСНІД-освітніх заходів) про шляхи зараження ВІЛ-СНІДом і венеричними хворобами.

Оцінка методів інформування про венеричні хвороби

Ще показовіші результати повторного опитування щодо поінформованості про венеричні хвороби. Після освітньої роботи ліпші результати отримано в тих групах, у яких вона проводилась активно, із залученням підлітків до її підготовки та проведення. У групах, де освітні заходи мали пасивний характер (лекції, бесіди), – отримано істотно нижчі ($P < 0,001$) показники рівня поінформованості (мал. 2).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Рівень знань опитуваних (до та після освітніх заходів) про перші прояви та можливі ускладнення венеричних захворювань.

Перш ніж проводити освітню роботу в молодіжному середовищі, необхідно вивчити рівень поінформованості молодих людей в основних питаннях поширення та запобігання ВІЛ-СНІДу та венеричних захворювань. Знаючи найслабші ланки в знаннях підлітків, можна і треба відповідно коригувати освітню роботу серед них.

Серед пріоритетних напрямків, що визначені Національною доктриною розвитку освіти (Указ Президента України від 17 квітня 2002 р. № 347), є «пропаганда здорового способу життя, стимулювання у молоді прагнення до здорового способу життя».

Ми можемо констатувати, що в результаті проведених заходів змінилась поінформованість підлітків з проблем СНІДу та венеричних хвороб. Дуже хочеться сподіватись, що відповідно зміниться їх поведінка і, можливо, майбутнє.

Як сказав Білл Клінтон: «Профілактика – це найбільш дієва зброя в нашому арсеналі. Незалежно від того, які культурні та релігійні фактори необхідно подолати, в сім'ї слід говорити про факти життя, перш ніж усі дізнаються про факти смерті».

Висновки

1. Встановлено низький рівень знань молоді з профілактики ВІЛ-СНІДу й ще нижчий – з проблем венеричних захворювань.

2. Після проведення ряду освітніх заходів до Всесвітнього дня боротьби зі СНІДом встановлено значний ріст рівня поінформованості серед молоді з цих питань.

3. Найбільш дохідливими формами освітньої роботи були ті, які передбачали живе спілкування з молоддю досвідчених фахівців, котрі користуються довірою аудиторії. А активна участь слухачів у підготовці та проведенні семінарів, круглих столів, стінгазет і санітарних бюлетенів дала кращі знання порівняно з пасивними формами роботи – лекціями та бесідами.

Література

1. Люди и ВИЧ /Под ред. Пурик Е. – К., 2001. – С. 46-49, 84-92.
2. Зінковська М. СНІД: проблема соціальна // Урядовий кур'єр. – 2003. – № 236. – С. 13.
3. Богатирьова Р., Венцовський Б., Вовк І. та ін. Репродуктивне та статеве здоров'я підлітків в Україні (ситуаційний аналіз) // Звіт Української Асоціації планування сім'ї за участю Міністерства охорони здоров'я. – К., 1999. – С. 78-92.
4. Abraham C., Sheeran P. Modeling and modifying young heterosexuals' HIV-preventive behavior; a review of theories, findings and educational implications // Patient Education & Counseling. – 1994. – V. 23, N 3. – P. 173-186.
5. Wooley S. Research to classroom: selecting and disseminating education programs that reduce HIV risk behaviors among adolescents // XI Int. Conf. AIDS (July, 7-12.1996). – Vancouver, 1996. – V. 1. – P. 402.
6. Engelhard P., Seck M. Sexual behavior and cultural context: a methodological approach to AIDS prevention [French] // V Int. Conf. AIDS (June 4-9.1989). – Montreal, 1989. – P. 820.
7. Manning D.T., Barenberg N., Gallese L., Rice J.C. College students' knowledge and health beliefs about AIDS: implications for education and prevention // J. Amer. College Health. – 1989. – V. 37, N 6. – P. 254-259.
8. Winett R.A., Anderson E.S., Moore J.F. et al. Efficacy of a home-based human immuno-deficiency virus prevention video program for teens and parents // Health Education Quarterly. – 1993. – V. 20, N 4. – P. 555-567.
9. Manning D.T., Balson P.M. Teenagers' beliefs about AIDS education and physicians' perceptions about them // J. Family Practice. – 1989. – V. 29, N 2. – P. 173-177.
10. Должанская Н.А. Методические подходы к профилактике ВИЧ-инфекции в наркологии // <http://www.pravoslavie.ru>.
11. Rivers K., Aggleton P. Summarised from adolescent sexuality, gender and the HIV epidemic // (1999). New York: UNDP HIV and Development Programme. For further information, contact HIV and Development programme Internet: <http://www.undp.org/hiv>.
12. Macher A., Goosby E., Barker L. et al. Educating primary care providers about HIV disease: multidisciplinary interactive mechanisms // Public Health Reports. – 1994. – V. 109, N 3. – P. 305-310.

**COMPARATIVE ANALYSIS OF
KNOWLEDGE ABOUT AIDS AND
VENEREAL DISEASE IN EDUCATIONAL
ESTABLISHMENTS**

A.A. Khlopas, M.T. Kovalchuk, M.Ya. Yakovenko,
N.L. Mahura, O.A. Khlopas

SUMMARY. In the limits of the World Day of fight against HIV-AIDS it was studied the efficacy of anti-

AIDS educational activity among school and student youth (491 people) by means of questioning before and after educational measures. The active forms of activity (participation of young people in organization of "round tables", seminars, wall newspapers, sanitary bulletins) were established to give essentially better knowledge than the passive ones (lectures and discussions of specialist).

© Ребенко Ж.О., 2004
УДК 616.94

Ж.О. Ребенко

**СЕПТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ – СЕПСИС: КРИЗАНОВОЇ
КОНЦЕПЦІЇ**

Білоруський державний медичний університет, м. Мінськ

Хоча сепсисом (С) монополярно зайнята служба анестезіології/реаніматології, він, як і раніше, – загальномедична проблема, і відомості про С повинні бути загальномедичним надбанням, тим паче, що уявлення про С в останнє десятиріччя піддалися «перебудові» з негативними наслідками.

В 1991 р. представники західної критичної медицини і чомусь торакальні лікарі оголосили С неспецифічним системним запальним синдромом [1, 2]. Оскільки доказових фактів вони не мали, то свою ініціативу вони оформили як договірну угоду на підставі своєї колективної думки, тобто довільно. Досягнення клінічної сепсисології, що були на той час [3], при цьому ігнорувалися.

Так С виявився «синдромом» і був «приватизований» критичною медициною на Заході і анестезіологією/реаніматологією у нас. Оскільки ці спеціальності базуються на синдромальній ідеології, іншим шляхом «приватизувати» С вони не могли.

Результати 10-річного нового підходу «перебудови» до С:

- а) дезорієнтація в розумінні С;
- б) погіршення якості діагностики і лікування С;
- в) підвищення летальності при С із 4,6-9,0-13 % при грампозитивному і 20 % при грамнегативному С в протисепсисних центрах СРСР у 80-ті роки до 20-40 % і більше в даний час [3-8].

Результат закономірний, оскільки виявилось, що жоден з доказів консенсусної угоди із С 1991 р. [1,

2] не є доказовим. Проте саме на цих «доказах» продовжує базуватися сучасна діагностика і терапія С.

Перший і основний доказ як причина для перегляду патогенезу С:

Сепсис є «синдромом системної запальної відповіді на інфекцію» – «*systemic inflammatory response syndrome*» (SIRS – ССЗВ) у вигляді запально-цитокінового комплексу: «цитокіновий каскад», «цитокінова буря», «цитокінова пожежа» [2].

Тобто хвороба, в даному випадку С, представлена як запальна відповідь. Проте хвороба завжди є **пошкодженням**, тоді як запальна відповідь – реакція на пошкодження. Запальна відповідь при С у своїй основі є захисною реакцією на інфекційно-токсичне пошкодження.

Стверджуючи, що «С є ССЗВ», автори поміняли місцями хворобу і реакцію на хворобу, тобто причину і наслідок. Таким чином, сама постановка питання є неправильною у принципі.

Автори стверджують, що С не звичайне, а надмірне (системне) запалення з пошкоджувальним запальним ефектом і вважають, що його ознаками є: лихоманка або гіпотермія, тахікардія більше 90 за 1 хв, тахіпное більше 20 за 1 хв, лейкоцитоз або лейкопенія, паличкоядерний зсув більше 10 %, гіпокапнія менше 32 мм рт. ст.

Тут подвійна помилка.

1. Пропоновані симптоми як ознаки банального запалення спостерігаються при всіх без ви-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

нятку інфекційних захворюваннях, у тому числі при дифтерії, малярії, грипі, холері і ряду ін., які так, як С, ніколи не перебігають.

2. Запальна реакція системного характеру (SIRS) з наведеними вище симптомами спостерігається при всіх генералізованих інфекціях – висипному і черевному тифах, лептоспірозі, інфекційному мононуклеозі, а також при пневмонії, менінгіті, банальній ангіні і багатьох інших, що перебігають циклічно і не є С.

Отже, системна запальна відповідь (SIRS) не може бути визначальним критерієм септичного процесу, а запропоновані симптоми SIRS не є септично орієнтованими і для діагностики С непридатні.

Оголосивши С запально-цитокіновим синдромом, автори запропонували активну терапію С шляхом нейтралізації цитокінів моноклональними сироватками. Проте вказана терапія виявилася не тільки неефективною, але й небезпечною [9-16], оскільки була спрямована на наслідок, а не на причину хвороби. Так, самі автори концепції «С є SIRS на інфекцію» показали, що їх розуміння С не відповідає дійсності.

Для виходу із створеної ними ситуації (по суті скандальної) батьки «септичної перебудови» запропонували вважати С вже не запальним, а дисзапальним синдромом: у відповідь на запальний синдром (SIRS) виникає антизапальний компенсаторний синдром – «*compensatory anti-inflammatory response syndrome*» – CARS [17, 18]. Якщо переважає SIRS, може настати дисциркуляція і шок, якщо CARS врівноважує SIRS, настає компенсація, відновлення гомеостазу з подальшим одужанням, але якщо CARS надмірно пригнічує SIRS, то розвивається імундепресія і може сформуватися С [11, 17, 19]. Таким чином, SIRS вже не С, яким він був протягом 1991-94 рр., тому що якби SIRS залишався С, тоді CARS не знадобився б.

Пояснюючи С як інфекцію з імунною недостатністю, викликану SIRS/CARS, автори не згадують про те, що імунна недостатність при С описана набагато раніше [3, 20-25]. Зате замість антизапальної протицитокінової пропонують прозапальну цитокінову терапію С [11, 14, 26-32]. Тобто рекомендуються засоби діаметрально протилежної дії порівняно з пропонованими раніше, що не може не викликати настороженості. Сумніви посилюються, коли з'ясовується, що IL-12, компонент пропонованої нової терапії С, в лікуванні С ще не випробуваний, а решта компонентів – IL-2, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ – однозначно віднести до прозапальних цитокінів не можна [33-35]. IL-2 для лікування С

застосовується більше 10 років, але як імунорієнтовний, а не прозапальний засіб [36-39].

Нарешті, SIRS/CARS замість SIRS нічого не змінює по суті, тому що SIRS/CARS також є **реакцією** на інфекційно-токсичне пошкодження, тобто наслідком, а не причиною хвороби. Патогенез С не можна звести до запальної реакції з цитокіновою дисфункцією.

Таким чином, перший і основний доказ, що послужив причиною консенсусного перегляду септичного процесу, неспроможний ані як «С є SIRS», ані як «С є SIRS/CARS».

Також неспроможна і решта доказів авторів «септичної перебудови».

Сепсис рівнозначний септичному шоку [2, 7, 19, 40, 41]. «Під сепсисом мається на увазі септичний шок», – Cohen I. [41]. «Сепсис і септичний шок – це синдром системної запальної відповіді на інфекцію», – Balk R. [40].

Проте шок – екстремальний стан, що межує між життям і смертю, тоді як С – інфекційна хвороба, що в більшості випадків (54 %) перебігає без септичного (інфекційно-токсичного) шоку [3].

Як чинник, який «запускає» SIRS при грамнегативному С, незмінно указуються ліпополісахариди (ЛПС) бактерійної стінки [1, 40, 41]. Окрім ЛПС у грамнегативних бактерій є ще більше 40 токсинів [42]. Про їх значення в патогенезі С не згадується.

Класифікуючи С на «сепсис, тяжкий сепсис, сепсис з артеріальною гіпотензією, сепсис із септичним шоком, сепсис з поліорганною недостатністю», вказані автори розділили С тільки за тяжкістю, ігноруючи клінічні форми С, яких більше 10 [2, 3, 43]. Розмежування: «сепсис, тяжкий сепсис» неправомірне тому, що іншого С, крім тяжкого, не буває за визначенням.

Сепсис може викликатися не тільки бактеріями, але й вірусами і паразитами [2]. Проте ні патогенез, ні симптоматика, ні патоморфологія вірусних і паразитарних хвороб ніяк не відповідають патогенезу, клінічній картині і патоморфології С [3, 24, 44]. Досі не наведено жодного доказового випадку вірусного або паразитарного С.

Патоморфологічну характеристику С і його патогістологічну діагностику автори консенсусної позиції ретельно не згадують ні в первинних [2], ні в подальших публікаціях [17, 18].

Наполегливо підкреслюється, що С є синдром [2]. Проте синдром – стереотипний прояв патології, тоді як С властиве клінічне різноманіття.

Прихильники договірної ініціативи активно використовують вислизаючий термін «септичний

стан», хоча його автор П.Н. Напалков відмовився від нього як ненаукового ще у 1985 р. [45].

Таким чином, теоретична і клінічна неспроможність «септичної перебудови» очевидна. Помилкова концепція призвела до невинновданого зростання летальності. Оскільки можливості діагностики і лікування зумовлені якістю концептуальної позиції, необхідне затвердження належного наукового уявлення про С.

Сепсис – група бактерійних і грибкових інфекційних захворювань, об'єднаних своєрідністю патогенезу у вигляді імунної недостатності внаслідок імунної депресії та інтенсивної бактеріємії за типом септицемії/септикопемії, що проявляється характерними патоморфологічними і клінічними ознаками з ациклічністю динаміки й відсутністю спонтанного одужання.

Сепсис може бути **первинним**, коли причиною імунної недостатності є імунодепресивна дія антигенів і суперантигенів збудника, і **вторинним**, коли імунна недостатність зумовлена захворюванням, на фоні якого розвивається С: діабет, рак, цироз печінки та ін. [3, 4]. Основні особливості септичного процесу: септицемія і септикопемія, утримування тяжкість, відсутність легких форм хвороби і неможливість спонтанного одужання (ациклічність), що довго служили предметом здивування і суперечок [45, 46], однозначно пояснюються імунною недостатністю.

Доказом імунозалежності септичного процесу є наявність у хворих на С:

- 1) ознак функціональної імунної недостатності [3, 21, 25, 43, 47];
- 2) морфологічних ознак імунної недостатності [20, 22, 24, 44, 47];
- 3) позитивного результату імунокоригуючої терапії [23, 37-39, 48-52].

Інфекційний процес розпочинається з місцевого **інфекційного** вогнища, розмноження збудника в якому, хоча і з напругою, але контролюється імунітетом. Тому несептичні інфекційні захворювання перебігають доброякісно (циклічно) і закінчуються одужанням, якщо не відбувається небезпечних ускладнень, що порушують доброякісну циклічність. Якщо ж репродукція збудника у вогнищі імунітетом контролюється недостатньо або не контролюється зовсім, то інфекційне вогнище стає **септичним** вогнищем. Захворювання стає септичним і розвивається тільки по наростаючій, тобто ациклічно, оскільки септична імунодепресія «вмикає зелене світло збуднику». Без спеціального терапевтичного втручання одужання стає неможливим.

Сепсис без запалення, а запалення без цитокінів, як відомо, не відбуваються. Але цитокіни значущі при

всіх запальних захворюваннях, а не тільки при С. В чому полягають відмінності впливів цитокінів при септичній і несептичній інфекції не відомо.

Формуючи запальну відповідь, цитокіни беруть участь також в організації протективних і репаративних функцій імунітету. Але як розмежувати клінічно і чи можливо розмежувати ці реакції не відомо. Отже, конкретну роль цитокінів у септичному процесі ще слід з'ясувати. Без необхідних відомостей спроби пояснювати С цитокіновою дисрегуляцією є прагненням дотримання наукової моди, а не істини. Поспішні рекомендації на вказаній основі [2] вже призвели до негативних наслідків. Тому в справжньому описі С від згадки цитокінів, за винятком IL-2, доцільно поки що стриматися.

Клінічна симптоматика відображає основні закономірності септичного процесу.

Септична ациклічність виявляється безперервним наростанням тяжкості та появою нових симптомів і синдромів у процесі розвитку хвороби.

Тяжкість і тривалість септичного процесу визначаються інтенсивністю розмноження збудника в септичному вогнищі. При нелімітованій проліферації збудника формується найгостріший С з катастрофічним наростанням тяжкості, поліорганною дисфункцією і інфекційно-токсичним (септичним) шоком. Тривалість хвороби становить 1-3 доби. При обмеженні проліферації збудника формується гострий С, який розвивається в 2 стадії. Перша – септицемічна: інтенсивна бактеріємія без органної дисемінації збудника тривалістю від декількох днів до 1-2 тиж. Друга – септикопемічна з органною дисемінацією збудника, формуванням вторинних септичних вогнищ, гектичною гарячкою і летальним вислідом протягом 1-2 тиж. (без лікування). При тривалій персистенції збудника у септичному вогнищі (наприклад, на клапанах серця і/чи іншої локалізації) розвивається хронічний С. Тривалість хвороби – місяці й роки, летальний результат (без лікування) неминучий, чим підтверджується розтягнута в часі ациклічність.

Клінічна форма гострого С залежить від локалізації первинного септичного вогнища, у зв'язку з чим розрізняють: синус-тромбоз С, отогенний С, генітальний жіночий С, абдомінальний хірургічний С, рановий С, сепсис з іншою локалізацією первинного септичного вогнища, сепсис з неуточненою локалізацією первинного септичного вогнища – криптогенний С.

Видові властивості збудників також відображаються на клінічній симптоматичності С. Грамнегативний С помітно відрізняється від грампозитивного С як за симптоматикою, так і за тяжкістю.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Викликаний *S. aureus* С у цілому тяжчий, ніж спричинений *S. epidermidis*. Грибковий сепсис буває або вторинним, або асоційованим з бактерійним. У процесі хвороби можлива зміна збудника або поява нового (додаткового) збудника/збудників, що також вносить зміни у симптоматику [3, 43].

Різноманіття симптоматики – найважливіша клінічна закономірність С. Уявлення про С як запальний синдром (SIRS) з 6 (шістьма) неспецифічними симптомами [2] є клінічний нігілізм.

Діагностика С здійснюється на основі характерних симптомів ациклічності – загальної клінічної ознаки С і характерних симптомів кожної з клінічних форм С – особливих клінічних ознак С. Виявлення збудника уточнює етіологію С і антибіотикочутливість збудника, а виявлення септичного вогнища – конкретну причину захворювання.

Лікування С полягає в ліквідації причини хвороби, тобто в пригніченні збудника і відновленні протективних і репаративних функцій імунітету. Отже, етіотропна (причинна) терапія С повинна складатися з двох компонентів:

а) антибіотиків спрямованої дії (за клінічними або лабораторними ознаками) і

б) імуноактивних засобів (хоча останні є патогенетичними за визначенням) для корекції і компенсації септичної імунної недостатності.

Найефективнішим імуноактивним засобом лікування С виявився IL-2 (препарат ронколейкін «Біотех», С.-Петербург). Використання ронколейкіну при С різко знижує летальність [6, 14, 36-39, 48]. У моїй практиці використання ронколейкіну в 7 випадках С із септикопемією закінчилося одужанням всіх хворих [50].

Інтенсивна синдромальна терапія (ради якої хворі на С госпіталізуються у відділення анестезіології/реаніматології) другорядна, оскільки не впливає на причину хвороби. Потреба хворих на С в інтенсивній синдромально-реанімаційній терапії – показник запізнілої діагностики і/чи терапевтичної небалості, тобто результат малопрофесійних дій.

Госпіталізація хворих на С у відділення анестезіології/реаніматології не відповідає їх інфекційному статусу. У цих відділеннях хворими з найнебезпечнішою інфекцією, якою є С, вимушені займатися лікарі в інфектології непоінформовані, які знають, що С був SIRS, а став SIRS/CARS. Збільшення летальності від С в цих відділеннях порівняно з протисепсисними центрами 80-х років – закономірне явище.

«Септична перебудова» [1, 2, 17, 18] виявилася колективною помилкою. «Помилка не перестає бути помилкою через те, що більшість погоджується з нею», – Л.М. Толстой.

Література

1. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Chest. – 1992. – V. 101. – P. 1644-1655.
2. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. – 1992. – V. 20, N 6. – P. 864-874.
3. Бочоришвили В.Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии. – Тбилиси: «Мецниереба», 1988. – 807 с.
4. Ребенок Ж.А. Современные возможности лечения септических заболеваний // Здоровоохр. Белоруссии. – 1991. – № 2. – С. 18-21.
5. Docke W.D., Reinke P., Syrbe U. et al. Immunoparalysis in sepsis – from phenomenon to treatment strategies // Transplantationmedizin. – 1997. – N 9. – P. 55-65.
6. Morrison S. Treatment of gram-negative sepsis // Highlights of a simposium Neld in Phuket, May 6-8. – Таиланд, 1994. – P. 3-4.
7. Pittet D., Rangel-Frausto S., Li N. et al. SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients // Intensive Care Med. – 1995. – N 21. – P. 302-309.
8. Salvo I., de Cian W., Musicco M. et al. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and sepsis shock // Ibid. – 1995. – N 21. – P. 244-249.
9. Миронов П.И., Руднов В.А. Проблемы и перспективы направления коррекции медиаторного ответа при сепсисе // Анестезиол. и реаниматол. – 1999. – № 3. – С. 54-59.
10. Руднов В.А., Вишницкий Д.А. Сепсис на пороге XXI века: основные итоги, новые проблемы и ближайшие задачи // Там же. – 2000. – № 3. – С. 64-69.
11. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса // Мед. иммунол. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 415-429.
12. Dhainaut I.F., Tenailon A., Le Tulzo I. et al. // Crit. Care Med. – 1997. – V. 25. – P. 1720-1728.
13. Manzullo E.F. // Oncology (Hunting) USA Inn. – 1994. – V. 8, N 6. – P. 115-120.
14. Nasraway S.A. Sepsis research: we must change course // Crit. Care Med. – 1999. – V. 27, N 2. – P. 427-430.
15. Schlag G., Redle H., Traber D. Shock. Sepsis and Organ Failure. – Berlin, 1997. – 330 p.
16. Vincent I.L. Search for the effective immunomodulating strategies against sepsis // Lancet. – 1998. – V. 351, N 3. – P. 922-923.
17. Bone R.C. Sepsis, SIRS, and CARS // Crit. Care Med. – 1996. – V. 24. – P. 1125-1129.
18. Bone R.C., Godzin C.I., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. – 1997. – V. 112. – P. 235-243.

19. Boun R. Сепсис и септический шок // Сепсис и антибактериальная терапия. – Киев: «Нора-Принт», 1997. – С. 31-38.
20. Балябин А.А. Диагностика сепсиса, гнойно-резорбтивной лихорадки и септического шока в практике патологоанатома // Архив патологии. – 1982. – № 3. – С. 41-47.
21. Белецкий С.М., Карлов В.А., Кристин О.Л. и др. Общая иммунология сепсиса // Вестн. АМН СССР. – 1983. – № 8. – С. 34-39.
22. Гуревич П.С., Барсуков В.С. Иммунологические аспекты сепсиса у детей первого года жизни // Архив патологии. – 1982. – № 3. – С. 74-79.
23. Карлов В.А., Белецкий С.М. Целенаправленная иммунотерапия сепсиса // Вестн. АМН СССР. – 1983. – № 8. – С. 39-44.
24. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. – М.: Медицина, 1995. – С. 517-525.
25. Шакина Ю.Г., Уразгильдеев З.И., Миронов С.П. Некоторые вопросы динамики защитных сил организма, механизма возникновения сепсиса, образование метастазов при сепсисе // Терапевт. архив. – 1986. – № 3. – С. 99-102.
26. Dalrime S.A., Slattery R., Aud D.M. Interleukin-6 is required for a protective immune response to systemic Escherichia coli infection // Infect. Immun. – 1996. – V. 64. – P. 3231-3236.
27. Docke W.D., Randow F., Syrbe U. et al. Monocyte deactivation in sepsis patients: restoration by IFN gamma treatment // Nature Med. – 1997. – V. 3. – P. 678-681.
28. Dries D. Interferon-gamma in trauma related infections // 8th Eur. Congress of Intensive Care Med. I. Main Lectures / Ed. C. Roussos. – Greece, 1995. – P. 665-669.
29. Grimsley E.W. Granulocyte colony stimulating factor in the treatment of alcohol abuse, leucopenia, and pneumococcal sepsis // Saut. Med. J. – 1995. – V. 88, N 2. – P. 220-221.
30. Schinkel C., Licht K., Zedler S. et al. Interferon-gamma modifies cytokine release in vitro by monocytes from surgical patients // J. Trauma. – 2001. – V. 50, N 2. – P. 321-327.
31. Wanda H., Noguchi Y., Marino M. et al. T-cell functions in granulocyte/macrophage colony-stimulating factor deficient mice // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1997. – V. 95. – P. 12557-12561.
32. Gamaguchi T., Hirakata Y., Isumikawa K. et al. Prolonged survival of mice with Ps. aeruginosa – induced sepsis by r IL-12 modulator of IL-10 and interferon-gamma // J. Med. Microbiol. – 2000. – V. 49, N 8. – P. 701-707.
33. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.И. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. – Київ: Наукова думка, 1998. – 317 с.
34. Галактионов В.Г. Иммунология. – М.: Изд-во МГУ, 1998. – 479 с.
35. Чернышев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Мед. иммунол. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361-368.
36. Гринев М.В., Громов М.И., Цибин Ю.Н. и др. ИЛ-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса // Анестезиол. и реаниматол. – 1994. – № 6. – С. 25-28.
37. Пальцев А.В., Овечкин А.В., Захарова Н.Ф. и др. Цитокины в лечении генерализованной хирургической инфекции // Там же. – 2000. – № 2. – С. 27-30.
38. Степанов А.В., Хлопунова О.В., Лебедев В.Ф., Козлов В.К. Применение дрожжевого рекомбинантного IL-2 человека для профилактики и лечения гнойно-септической патологии в эксперименте // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 51.
39. Nitsche D. Vermendung von Interleukin-2 bei ausgebehten bakteriellen Infection // Patent № 3910011.1, Germany, 1989.
40. Balk R. Патология септического шока // Сепсис и антибактериальная терапия. – Киев: «Нора-Принт», 1997. – С. 27-31.
41. Cohen I. Патологические процессы при грам- сепсисе // Там же. – Киев: «Нора-Принт», 1997. – С. 8-11.
42. Вертиев Ю.В. Токсин-опосредованная обусловленность инфекционных заболеваний // Журн. микробиол. – 1987. – № 3. – С. 80-82.
43. Ребенок Ж.А., Канус И.И. Септические заболевания: возможности диагностики // Здравоохранение. – 1999. – № 6. – С. 30-32.
44. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – С.-Петербург: Со-тис, 1993. – 363 с.
45. Бочоришвили В.Г. К дискуссии о сепсисе // Хирургия. – 1987. – № 3. – С. 80-82.
46. Круглый стол по сепсису // Терапевт. архив. – 1986. – № 3. – С. 109-123.
47. Думбадзе Г.Г., Бочоришвили В.Г., Мисцрапишвили М.Г. Узловые вопросы сепсиса в эксперименте. – Тбилиси, 1996. – 182 с.
48. Козлов В.К., Лебедев В.Ф., Толстой А.Д. Патогенетическая иммуноориентированная терапия при тяжелой хирургической патологии // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 45.
49. Павленишвили И., Шотадзе П., Барабадзе И. Иммуно-реабилитация при грам-негативном и стафилококковом сепсисе новорожденных // Иммунореабилитация и реабилитация в медицине: Тез. докл. на 4 международн. конгрессе (Сочи, 5-9.06.1998) // Int. Immunorehabil. – 1998. – № 8. – С. 48.
50. Ребенок Ж.А., Дорофеев В.М., Лукьянов Н.В. и др. Ронколейкин (ИЛ-2) – новейшее средство иммунотерапии инфекционных болезней // Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекцион. болезней: Матер. респ. науч.-практ. конф. (13-14.12.2001 г., Гомель, Белоруссия). – С. 259-263.
51. Юдина С.М., Снимщикова И.А., Аргунова Е.А. и др. Коррекция тяжелого иммунодефицита при сепсисе // Человек и лекарство: 4-й Росс. нац. конгр. (8-12.04.1997 г., Москва): Тез. докл. – М., 1997. – С. 305.
52. Hustinx W., Benaissa-Traw B., Van Kessel K. et al. Granulocyte colony-stimulating factor enhances protection by anti-K1 capsular IgM antibody in murine Escherichia coli sepsis // Eur. J. Clin. Invest. – 1997. – V. 27, N 2. – P. 1044-1048.

Н.А. Каспрук, А.М. Сокол

ВИПАДОК ПЕРІОДИЧНОЇ ХВОРОБИ, ДІАГНОСТОВАНОЇ НА 22-МУ РОЦІ ПЕРЕБІГУ

Лікарня СОЗ УМВС у Чернівецькій області, Буковинська державна медична академія

Періодична хвороба (син: вірменська хвороба, Джейнуея-Мозентал пароксизмальний синдром, перитоніт періодичний, Рейманна синдром, Сигала-Маму хвороба, середземноморська сімейна гарячка та ін.) – порівняно рідкісне, генетично обумовлене захворювання, що проявляється періодично рецидивуючим серозитом і відносно частим розвитком амілоїдозу [1]. У зарубіжній літературі найчастіше хворобу називають середземноморською сімейною гарячкою (Familiae Mediterranean fever – FMF).

Періодична хвороба (ПХ) трапляється переважно у народів, предки яких жили в басейні Середземного моря, особливо у вірмен, євреїв (частіше сефардів), арабів. Лише від 2 до 6 % випадків спостерігається в осіб інших національностей. Як правило, хвороба розпочинається у дитячому або юнацькому віці. На спадковий характер хвороби вказує також широке її розповсюдження серед родичів хворих. Встановлений автосомно-рецесивний тип успадкування.

У 50-70-ті роки в колишньому СРСР ПХ було діагностовано у 150 пацієнтів, переважно у вірмен (133), євреїв (9), а також в кількох жителів України (1964, 1965 рр.). Детально ПХ описали в монографіях О.М. Виноградова (1973) [1], В.М. Арутюнян і Г.С. Акопян (2000) [2]. Зарубіжними авторами описано понад 1 000 випадків.

Допускають, що причиною хвороби є вроджений метаболічний і ензимний дефект, який спричиняє порушення імунної та ендокринної систем, синтезу білків, протеолізу. В основі нападів хвороби лежить доброякісний поверхневий асептичний запальний процес серозних оболонок (очеревини, плеври, синовіальних покривів). Запальна реакція розпочинається з дегрануляції клітин.

Важливим етапом підтвердження генетичної концепції ПХ було клонування в 1997 р. гену, відповідального за цю хворобу (так званий MEFV – Mediterranean fever), та 8 мутацій гену. Одна з найпоширеніших мутацій (M694V) полягає в заміні валіну на метіонін у позиції 694 та утворенні гаплотипів А, В, F, G та ін., які з різною частотою виявляються у вихідців із Середземномор'я [3].

Доведено, що експресія MEFV відбувається майже вибірково в гранулоцитах. Продуктом цього гену є особливий білок пірін (маренострин), який сприяє постійному прозапальному потенціалу нейтрофілів. Однак залишається не з'я-

сованою причина періодичності нападів хвороби. Можливо, діють ще якісь екзогенні чи ендогенні фактори, що мають тропність до серозно-синовіальної тканини.

Клінічно ПХ характеризується періодичними нападами гарячки з ознобом у поєднанні з болем у животі (91 % випадків), у грудях (до 57 %), артралгіями (до 45 %) або тільки гарячковою реакцією. Залежно від клінічної картини виділяють абдомінальний, торакальний, суглобовий і гарячковий варіанти хвороби. Можливі різні поєднання цих варіантів. Тривалість нападів хвороби коливається від 12 год до 3-6 днів, а тривалість «світлих проміжків» між нападами у одного й того ж пацієнта може становити 1-3 дні, інколи – тижні, місяці, а то й 1-2 роки.

При абдомінальному варіанті ПХ, крім раптової гарячки й ознобу, спостерігається жорстокий різкий біль у животі, як правило, з ознаками подразнення очеревини, млява перистальтика, що разом з лейкоцитозом у периферичній крові створює значні діагностичні труднощі.

При торакальному варіанті виникає різкий колючий біль у грудях при диханні, яке стає частим і поверхневим. Рентгенологічно можуть виявлятися обмеження рухомості діафрагми, інколи – незначний випіт у синусах.

Суглобовий варіант ПХ проявляється летучим болем в одному чи кількох суглобах, частіше колінних і гомілково-стопневих, без зовнішніх ознак запалення. Із завершенням нападу ці явища зникають безслідно, ревматоїдний фактор, антитіла до стрептококів не виявляються, однак при великій тривалості хвороби можуть розвиватися явища остеопорозу.

Не менш складними для діагностики є гарячкові форми ПХ, які не супроводжуються симптомами запалення серозних і синовіальних оболонок. Інколи при цьому варіанті на висоті нападу гарячки можуть виникати різних розмірів болючі ущільнення в шкірі та її почервоніння.

За перебігом хворобу відносять до хронічних, оскільки вона може проявлятися упродовж років і кількох десятиліть. Найнесприятливіші варіанти ПХ завершуються розвитком амілоїдозу, що може бути причиною смерті хворих через декілька років у зв'язку з нирковою недостатністю [4]. Частота цих проявів ПХ варіює, за даними різних дослідників, від 2 (США) до 40 % (СРСР) [2].

Діагностика ПХ базується тільки на клінічних та анамnestичних даних з урахуванням етнічного фактора (перспектив-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ним вважають застосування ПЛР, але практично вона ще не використовується). Ця обставина, а також необізнаність лікарів з її особливостями призводять до численних діагностичних помилок, необґрунтованого призначення лікування аж до оперативних втручань. Це наочно підтверджує наше спостереження.

Хворий І., 1958 р.н., уродженець Дагестану, співробітник УВС, госпіталізований 27.03.2000 р. зі скаргами на напади інтенсивного болю в животі без чіткої локалізації, високу температуру (до 40 °С), озноб, виражену загальну слабкість, пітливість. Діагноз при направленні: недиференційоване захворювання сполучної тканини.

З анамнезу життя встановлено, що напади гарячки спостерігаються з 19-річного віку. Вони вперше виникли через 3-4 місяці після ножового поранення в поперековій ділянці. Спочатку цим і намагались пояснити напади гарячки. Однак вона супроводжувалась інтенсивним болем у грудній клітці, який посилювався при диханні. Під час служби в армії пацієнта неодноразово госпіталізували з підозрою на пневмонію, плеврит, хоча ця патологія не підтверджувалась аускультативно і рентгенологічно, не супроводжувалась кашлем. Напади гарячки з ознобом і жорстким болем у грудній клітці інколи виникали через 3-7 днів або раз на 3-4 місяці. В період чергового рецидиву температура тіла за декілька годин досягала 39-40 °С, супроводжувалась ознобом. Тривалість гарячки також коливалась від 1-3 до 5-6 днів. Потім наставала швидка нормалізація температури, супроводжувалась потінням, поступово зникав біль у грудній клітці. Через декілька днів працездатність пацієнта відновлювалась повністю.

Приблизно через 3 роки, уже під час навчання в одному з одеських ВНЗ, клінічні прояви хвороби змінилися: напади гарячки почали супроводжуватись розлитим жорстким болем у животі. Іноді біль локалізувався переважно в правій половині, іррадіював у поперекову ділянку, посилювався при покашлюванні, напруженні, нахилах тулуба. Тривалість і частота нападів гарячки також варіювали, як і в попередні роки.

Під час навчання, а потім і роботи в УВС пацієнт неодноразово обстежувався і лікувався в різних лікувальних закладах Одеси, Києва, Москви, у тому числі в НДІ ім. Марциновського. Виключались сепсис, малярія, туберкульоз, гарячка Ку, колагенози, захворювання нирок, жовчного міхура, підшлункової залози. Застосовувались дезінтоксикаційна терапія, антибіотики, спазмолітики, жарознижувальні засоби. Але чіткого впливу на вираженість і тривалість гарячки зазначена терапія не мала.

В 1990 р. після одного з нападів гарячки і болю в животі був госпіталізований у хірургічне відділення. Діагностований гострий апендицит, проведена апендектомія, а на другий день у хворого тривав інтенсивний біль у животі на тлі гарячки, виявлений позитивний симптом Щоткіна-Блюмберга. Проведена серединна лапаротомія. Однак, як визнав потім хірург, під час оперативних втручань не було виявлено ні гострого апендициту, ні перитоніту.

Надалі хворий дійшов висновку, що будь-яке лікування не впливає на частоту загострень і клінічні прояви хвороби, тому за медичною допомогою намагався не звертатись.

При госпіталізації: середнього росту, нормостенік. Обличчя почервоніле. Температура тіла 38,7 °С, АТ 110 і 70 мм рт. ст., частота дихання до 32 за 1 хв. Лімфовузли не збільшені. З боку серця і легень аускультативно патології не виявлено. Язик помірно обкладений, сухий. Живіт помірно здутий і напружений, при пальпації болючий у всіх відділах, особливо в правій половині, підреберній ділянці та в проекції жовчного міхура. Симптомів подразнення очеревини не виявлено, симптом Пастернацького від'ємний. При додатковому обстеженні: ер. 4,6 Т/л, Нб 140 г/л, тромбоцитів 240 Г/л, лейкоцитів 8,6 Г/л, еоз. 3 %, п. 8 %, с. 63 %, л. 20 %, м. 6 %, ШОЕ 10 мм/год. Загальний білок крові 74 г/л, глюкоза 4,8 ммоль/л, сечовина 5,5 ммоль/л, креатинін 70 мкмоль/л, амілаза крові 32 од./((год × л), протромбіновий індекс 100 %, загальний фібриноген 3,9 г/л, активність АлАТ 0,2 од. В сечі білка, глюкози не виявлено.

Враховуючи значну тривалість хвороби (22 роки), стереотипність періодичних нападів гарячки та інтенсивного болю в животі, в тому числі з ознаками подразнення очеревини, за відсутності виражених ознак запалення з боку периферичної крові, ознак гострого апендициту та перитоніту при оперативному втручанні, швидке відновлення здоров'я після чергового нападу гарячки, встановлений діагноз: періодична хвороба, абдомінальний варіант.

При УЗД: помірне підвищення ехогенності печінки та підшлункової залози. Гастродуоденоскопія – гастродуоденіт. Ехокардіографія – помірна гіпертрофія міжшлуночкової перегородки. При урологічному обстеженні діагностовано первинно хронічний простатитуретрит, підгостра стадія.

Призначена дезінтоксикаційна терапія, комплексне лікування простатиту. Температура тіла знизилась до субфебрильної на 2-й день перебування в стаціонарі, однак турбувала загальна кволість, дискомфорт у животі, помірний ниючий біль, переважно в правій половині. На 9-й день увечері температура тіла знову підвищилась до 39 °С, виник біль у животі, поперековій ділянці справа. При об'єктивному обстеженні виявлено дифузну болючість живота, позитивний симптом Пастернацького справа. Призначений спазмолгон. Наступного дня температура субфебрильна, біль у животі і поперековій ділянці зменшився. Поступово ці явища також зникли. На 18-й день виписаний без скарг.

Однак через 3 дні (17.04.2000 р.) знову госпіталізований у зв'язку з раптовим підвищенням температури тіла (38 °С), різким інтенсивним болем у животі, переважно справа, болем у поперековій ділянці, іррадіацією болю в праву половину грудної клітки та надключичну ділянку. Хворий у вимушеному положенні – на боці, з підтягнутими до живота ногами. При об'єктивному обстеженні знову визначались помірний метеоризм, напруга м'язів передньої черевної стінки, особливо ви-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ражена болючість у правому підребер'ї, позитивний симптом Щоткіна-Блюмберга, сумнівний симптом Пастернацького з обох боків. Після призначення трамалу, ібупрофену, баралгіну температура знизилась до 36,4 °С, значно зменшилась інтенсивність болю, покращилось самопочуття. В наступні дні спостерігався субфебрилітет, помірний біль у животі, переважно в правому підребер'ї, який остаточно зник через 4 дні. Через 10 днів спостерігалось чергове загострення хвороби з аналогічною симптоматикою. З численних препаратів найбільш позитивний ефект одержано при застосуванні ібупрофену, який скорочував тривалість гарячки, прискорював зникнення болю. Після 3-тижневого курсу лікування загострень хвороби не було майже 6 міс. Однак, у кінці 2000 р. напади хвороби повторились, у тому числі під час перебування хворого в стаціонарі. Останній раз хворий спостерігався у квітні 2001 р. (потім він змінив місце проживання).

Наведений випадок ПХ, на наш погляд, цікавий зміною то-ракального синдрому на абдомінальний після 3-4 років від початку захворювання, доброякісним перебігом, без ознак розвитку амілоїдозу. Слід зазначити, що «обростання» діагнозу ПХ у пацієнта супутніми діагнозами хронічного пієлонефриту з латентним перебігом, хронічного холециститу, хронічного гепатиту, хронічного панкреатиту, попереково-крижового радикуліту, прояви яких збігалися з черговим нападом хвороби і зникали після його закінчення, свідчать про гіпердіагностику зазначеної патології. Як вважає О.М. Виноградова [1], ці явища зумовлені нерівномірним запаленням окремих ділянок очеревини.

До цього часу не винайдені ефективні методи лікування ПХ. Найбільш позитивно зарекомендував себе колхіцин, який рекомендують приймати по 1 мг щоденно впродовж місяців-років. Уважають, що у такій дозі він може запобігати не тільки

нападам гарячки, а й розвитку амілоїдозу [3]. Однак препарат ефективний у 80-85 % хворих. В аптечну мережу України не завозиться. У нашому випадку позитивний результат було одержано при застосуванні ібупрофену.

Таким чином, випадки ПХ можуть траплятися в Україні і в наш час. Це зумовлено як багатонаціональністю її громадян, так і значним збільшенням числа мігрантів, у тому числі зі Середземномор'я.

Крім того, як свідчить публікація японських авторів, хвороба може реєструватися і в корінного населення, що свідчить про відносну специфічність гена MEFV [5]. Знання особливостей ПХ дозволить зменшити число діагностичних помилок і випадків призначення необґрунтованого лікування.

Література

1. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. – М.: Медицина, 1973. – 200 с.
2. Мунтян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). – М.: Медицинское информ-агентство, 2000. – 190 с.
3. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А., Симонян А.Х. Генетические аспекты периодической болезни и ассоциированного с ней амилоидоза // Терапевт. архив. – 2002. – Т. 74, № 6. – С. 80-83.
4. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев) // Там же. – 1993. – № 6. – С. 48.
5. Shinozaki Koyi, Agematsu Kasunada, Jazui Kozo et al. Familial Mediterranean fever in 2 Japanese families // J. Rheumatol. – 2002. – Т. 29, N 6. – С. 1324-1325.

© Грищенко В.І., Пахольчук Т.Н., Бурий А.А., Яма О.В., 2004
УДК 616.34-022-036.11-053.2]-085

В.І. Грищенко, Т.Н. Пахольчук, А.А. Бурий, О.В. Яма

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИ КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ, ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СИЛІКСУ

Запорізький державний медичний університет, обласна інфекційна клінічна лікарня

Нині усе ще значну актуальність зберігає проблема лікування гострих кишкових інфекцій (ГКІ), оскільки вони займають перше місце серед причин смертності дітей від інфекційних захворювань і складають 30-35 % в її структурі [1].

Відповідно до сучасних понять про патогенез розвитку інфекційних захворювань відомо, що результатом дії патогенних збудників, їх токсинів й інших іритантів на слизову обо-

лонку кишечника є втрата рідини, мінеральних солей і виражене порушення обміну речовин, що, у свою чергу, веде до накопичення проміжних токсичних метаболітів із розвитком синдрому ендогенної інтоксикації [2]. Її наростання призводить до порушення функції багатьох органів і систем (печінки, нирок, серця і ЦНС), пригнічення кровотворення й імунітету. Немаловажним залишається і той факт, що дитячому організ-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

му властиві швидші темпи розвитку токсикозу, що обумовлено анатомо-фізіологічними особливостями, недосконалістю механізмів імунного захисту і підтримки сталості внутрішнього середовища організму. Функціональна недосконалість клубочкової фільтрації, канальцевої реабсорбції і секретії у дітей обмежують елімінацію токсичних речовин ренальною системою. А підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єру визначає схильність до розвитку в дітей нейротоксикозу, що значно збільшує тяжкість обмінних розладів [3].

Відомо, що традиційна терапія ГКІ, яка включає в себе антибактерійні засоби і регідратаційну, у тому числі інфузійну, терапію з метою усунення порушень водно-електролітного балансу і збереження гомеостазу, не завжди дає швидкий і достатньо стабільний ефект. Виходячи з вищесказаного, велике значення має впровадження нових лікарських препаратів детоксикаційної й антимікробної дії, особливо при лікуванні гострих інфекційних захворювань у дітей. Одним з таких препаратів є силікс.

Силікс – це новий синтетичний аморфний високодисперсний кремнезем (ВДК). Будучи ентеросорбентом нового покоління, він має високу гідрофільність і відповідно спроможність сорбувати воду. Позитивними його властивостями можна вважати і фізико-хімічну стабільність, у тому числі нерозчинність у внутрішньому середовищі організму, він не всмоктується з кишкового каналу. Проте більше клінічне значення має інша особливість силіксу, що зумовлено його фізико-хімічними властивостями. Це висока здатність сорбувати білок (зв'язувати протеїн). З цього випливає той факт, що він може бути використаний для виведення з організму екзо- і ендотоксинів, патогенних імунних комплексів, продуктів деградації некротичних тканин й інших шкідливих речовин білкового походження, що так важливо в педіатричній практиці. Крім того, він може фіксуватися на поверхні мікроорганізмів, оскільки частинки силіксу за розмірами значно менші порівняно з мікроорганізмами, що дає їм можливість адсорбуватися на клітинах мікробів, а не навпаки. Навіть при незначній концентрації частинки препарату аглютинуються збудниками, створюючи єдиний конгломерат. Після контакту із силіксом бактерії стають чутливішими до антибіотиків, а також до дії протеолітичних ферментів й інших компонентів шлункових і кишкових соків, тому що на відміну від інших ентеросорбентів він позитивно впливає на фармакодинаміку паралельно застосовуваних лікарських засобів (створює їх депо, покращує всмоктування, сприяє пролонгованій дії) і не порушує процеси травлення.

Виходячи з цього, метою роботи стала оцінка ефективності застосування препарату силікс при лікуванні ГКІ у дітей.

Для уточнення клінічної ефективності силіксу в умовах дитячого кишкового відділення обласної інфекційної клінічної лікарні м. Запоріжжя було обстежено 126 дітей, хворих на ГКІ різного ступеня тяжкості: із легким ступенем – 5 (4,0 %), середньотяжким – 85 (67,5 %), тяжким – 36 (28,5 %). За віком

хворі були розподілені в такий спосіб: від 2 міс. до 5 років – 75 дітей (59,5 %), від 5 до 12 років – 51 (40,5 %) дитина. У комплексну терапію дітей основної групи (86 пацієнтів) був включений силікс. Контрольну групу склали 40 дітей з аналогічною патологією і клінічними ознаками, яким проводилось те ж комплексне лікування, що включало антибіотики, ферменти, регідратаційні середники.

За допомогою бактеріологічних досліджень етіологія захворювання була встановлена в 92 дітей. Шигельоз був діагностований у 14 (15,2 %) хворих, сальмонельоз – у 7 (7,6 %), ешерихіоз – у 8 (8,7 %), умовно-патогенна флора (УПФ) виділена у 63 (68,5 %). Серед ГКІ, викликаних УПФ, 66 % припадало на *Enterobacter*, 22 % – на *Klebsiella*, 7 % – на *Citrobacter* і 5 % – на *Acinetobacter*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas aerogenes*. У 34 хворих етіологію захворювання встановити не вдалося.

Пацієнтам основної групи силікс призначали у вигляді водної суспензії усередину за 10-30 хв до їди. Добова доза для дітей до 7 років складала 150-200 мг/кг маси тіла, для дітей старше 7 років – 100-150 мг/кг, розчинених у 50-100 мл питної води. Добову дозу силіксу поділили на 3-4 прийоми. Крім того, промивали шлунок і кишечник 1-2 % водною суспензією силіксу за допомогою зонда або клізми 1-2 рази на день.

Ефективність лікування оцінювали шляхом зіставлення в двох групах регресу симптомів інтоксикації, таких як порушення свідомості та загальної активності, судом, підвищення температури тіла, блювоти, парезу кишок; порушень мікроциркуляції у вигляді акроціанозу, мармуровості шкіри, геморагічного синдрому і явищ дегідратації – зниження еластичності й тургору шкіри, сухості слизових оболонок, западіння або вибухання великого тім'ячка, спраги, осиплості голосу, порушення діурезу, діареї. Усі хворі пройшли клініко-лабораторне обстеження при госпіталізації й у динаміці лікування (1-а, 3-я, 5-а доба і перед випискою зі стаціонару). Результати наведено в таблиці 1.

Привертає увагу той факт, що в групі хворих, які приймали комплексну терапію із залученням силіксу, у 95 % осіб регресували температура, блювота, діарея вже до $(2,0 \pm 0,5)$ -ї доби, що не спостерігалось в контрольній групі. До $(3,7 \pm 0,8)$ -ї доби не відзначалося порушення температури тіла і блювоти, тоді як у контрольній групі вони спостерігалися і на $(5,2 \pm 1,3)$ -у добу.

Подібні зміни стосувалися і симптомів дегідратації. Так, в усіх хворих основної групи за першу добу $(1,9 \pm 0,1)$ зникли спрага, сиплість голосу, сухість слизових оболонок, зменшувалися частота (із 6-8 до 3-4 разів за добу) і об'єм, характер (від рясного водянистого до кашкоподібного) випорожнень, відновився діурез. У контрольній групі на $(3,7 \pm 0,9)$ -у добу в 26 % хворих зберігалася спрага, у 34 % – сухість слизових, а в 19 % – усе ще відзначалася діарея й у 9 % – порушення діурезу.

Симптоми порушення мікроциркуляції (мармуровість шкіри, позитивний симптом білої плями, акроціаноз) у групі хворих, що приймали силікс, до $(2,6 \pm 0,3)$ -ї доби траплялися

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Таблиця 1

Динаміка клінічних проявів токсикозу ГКІ та клінічна ефективність силіксу у хворих, які лікувалися комплексно, %

Симптом	1-а доба		2-а доба		3-я доба		5-а доба		При виписці	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Температура тіла	76	100	49	100	8	-	2	-	-	-
Порушення свідомості	46	98	14	100	-	-	-	-	-	-
Мармуровість шкіри	86	96	67	100	43	-	14	-	6	-
Акроціаноз	79	86	53	92	12	100	-	-	-	-
Сухість слизових оболонок	85	98	68	100	34	100	11	-	-	-
Зниження тургору тканин	76	91	62	100	21	100	4	-	-	-
Сиплість голосу	42	100	18	100	2	100	-	-	-	-
Спрага	87	100	64	100	26	-	3	-	-	-
Діарея	85	86	51	98	19	100	5	-	-	-
Порушення діурезу	58	94	23	97	9	100	2	-	-	-
Блювота	75	88	36	95	15	100	3	-	-	-

Примітки: 1 – динаміка клінічних проявів токсикозу; 2 – клінічна ефективність силіксу.

в незначному ступені в 4 % хворих, а в контрольній групі дітей відзначалися і на (5,6±1,6)-у добу. Всі хворі основної групи до (3,6±0,8)-ї доби вказували на зменшення або зникнення метеоризму, болів у животі, нормалізацію випорожнень, тоді як у контрольній групі ці симптоми зберігалися і на (5,3±1,4)-у добу.

Позитивні зсуви в копрограми – зникнення або зменшення кількості неперетравленої клітковини, лейкоцитів, еритроцитів і слизу, зменшення йодофільної мікрофлори, внутрі-

шньоклітинного крохмалю, нейтрального жиру – у хворих основної групи відзначалися до (3,7±0,6)-ї доби. У хворих контрольної групи динаміка клінічних і копрологічних показників була менш вираженою і зберігалася в 5 % осіб до (6,2±1,6)-го дня лікування.

Підтвердженням виявленої динаміки симптомів інтоксикації можна вважати зміну показників крові – лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), індексу зсуву лейкоцитів крові (ІЛС), лімфоцитарного індексу (ЛІ), досліджених у ті ж терміни (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив силіксу на показники крові дітей, хворих на ГКІ (М±m)

Індекс	Основна група (n=26)				Контрольна група (n=20)			
	1-2-а доба	3-я доба	5-а доба	Виписка	1-2-а доба	3-я доба	5-а доба	Виписка
ЛІІ	3,90±1,80	1,50±0,40	1,20±0,10	0,80±0,04	3,60±1,60	2,50±1,10	1,40±0,60	0,60±0,02
ІЛС	3,80±1,40	1,40±0,30	1,40±0,30	0,90±0,03	3,50±1,40	2,80±1,30	1,10±0,60	1,40±0,70
ЛІ	1,30±0,20	0,50±0,02	0,40±0,08	0,20±0,01	1,20±0,80	0,80±0,04	0,50±0,02	0,30±0,01

Показники інтоксикації в дітей при ГКІ знижувалися в 2 рази в основній групі хворих, що приймали силікс, до (2,2±0,7)-ї доби, а в хворих контрольної групи – до (5,2±1,4)-ї доби.

Таким чином, динаміка клінічних і лабораторних даних свідчить про те, що препарат силікс доцільно застосовувати у хворих із ГКІ різноманітного походження.

Висновки

1. Препарат силікс доцільно включати в комплексну терапію дітей, хворих на ГКІ. У першу добу захворювання це значно ослаблює симптоми інтоксикації і дегідратації, що сприяє поліпшенню результатів лікування.

2. Використання в комплексній терапії ГКІ у дітей силіксу приводить до найшвидшого клінічного поліпшення, скорочення термінів перебування в стаціонарі в середньому на (3,0±1,2) доби.

3. Раннє застосування силіксу значно послаблює прояви інтоксикаційного синдрому і потенціює регрес дегідратації.

Література

1. Крамарев С.О. Сучасні погляди на лікування гострих кишкових інфекцій у дітей // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5. – С. 50-53.
2. Водкайло Ш.И. Лечение токсикозов у грудных детей. – Кишинев, 1984. – 190 с.
3. Татаркіна А.М., Вовк Т.Г., Копійченко Т.С. та ін. Клініко-імунологічна характеристика тяжких форм гострих кишкових інфекцій у дітей перших років життя // Тяжкі форми інфекційних хвороб і невідкладні стани: Мат. наук.-практ. конф. (16-17 травня 2002 р., Дніпропетровськ). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 194-196.

© Мошнич О.П., Колосовська Л.О., Цирюк О.І., Берегова Т.В., 2004
УДК 615.24

О.П. Мошнич, Л.О. Колосовська, О.І. Цирюк, Т.В.Берегова

ДОСЛІДЖЕННЯ ГАСТРОПРОТЕКТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РЕНОРМУ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
Київський Національний університет ім. Тараса Шевченка

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки є одним з розповсюджених захворювань травного каналу і буває переважно в осіб працездатного віку. До теперішнього часу захворюваність на виразкову хворобу досить висока і не має тенденції до її зниження. В цивілізованих країнах виразкова хвороба реєструється у 4,35 на 10 тис. населення [Е.С. Рысс, Э.Э. Звартау, 1998]. У нашій країні вона складає 10 % від усіх захворювань органів травлення [В.Х. Василенко і співавт., 1987]. Смертність від виразкової хвороби переважно пов'язана з виникненням ускладнень та оперативними втручаннями і складає 0,9 % [Я.С. Циммерман, 1997].

У зв'язку з впровадженням у практику лікування виразкової хвороби нових груп препаратів, таких як блокатори H_2 -гістамінових рецепторів та інгібіторів протонної «помпи», в консервативному лікуванні досягнутий значний прогрес. Але і при дотримуванні сучасних принципів консервативного лікування рецидив виразкової хвороби виникає в 30-70 % випадків і у половини з них повторно. Також слід відзначити можливість виникнення карциноїду шлунка при тривалому лікуванні інгібіторами протонної «помпи», що підтверджено в експерименті [K.G. Wormsley, 1994].

Тому поява кожного нового антивиразкового препарату привертає до себе увагу як експериментаторів, так і клініцистів, і вселяє надію на остаточне виліковування виразкової хвороби. Поява фітоконцентрату ренорму не обминуло уваги дослідників. Впровадження його в практику потребувало різнобічного дослідження його властивостей.

У зв'язку з цим метою роботи було дослідити механізм антивиразкової дії ренорму та порівняти його цитопротективні властивості з властивостями відомого антивиразкового препарату, а саме гастроцепіну.

Експерименти проведені на 40 нелінійних білих щурах-самцях масою 180-230 г. За добу до проведення дослідів щури мали доступ лише до води. Нейродистрофічні ураження в слизовій оболонці шлунка викликали методом «соціального стресу» (імобілізаційний стрес в модифікації Гройсмана і Каревіної). Щурів імобілізували в металевих перфорованих патронах зі скляним вікном в донній частині, де розміщується голова щура. Ці патрони з щурами розміщували в колонії вільно живучих щурів, в яких створені умови для їх природного існу-

вання (освітлення, вода, корм). Через 24 год щурів виймали з патронів, декапітували, розрізали шлунок по малій кривизні, вивертали слизовою оболонкою назовні, ретельно промивали фізіологічним розчином. Після цього за допомогою гастроскопа при транслюмінаційному освітленні досліджували стан слизової оболонки шлунка. Диференційно підраховували кількість таких уражень слизової оболонки: 1) виразки – у вигляді глибоких округлих уражень слизової оболонки з фіброзним нальотом на дні та запальним валиком навколо неї; 2) ерозії – у вигляді тріщин слизової оболонки; 3) масивні крововиливи – бурі або чорні плями овальної форми діаметром 2-3 мм і більше, як правило, з ерозійною поверхнею; 4) краплинні крововиливи – червоні плями діаметром менше 1 мм. Розраховували середню ураженість кожного шлунка та кількість щурів з ураженнями в кожній серії експериментів.

Щурам дослідної групи за 24 год до вкладання їх у патрон *per os* вводили ренорм в дозі 0,14 мл/кг (розведення в розчині 1:10). Цю процедуру повторювали кожні 12 год, тобто щури дослідної групи тричі отримували ренорм до початку впливу стресу. Для того, щоб виключити стресовий вплив процедури перорального введення, однієї з груп щурів тричі вводили фізіологічний розчин в еквівалентному об'ємі.

Швидкість переокислення ліпідів за вмістом малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, Шиффових основ в слизовій оболонці шлунка визначали в контрольній групі тварин, яка утримувалася на стандартному раціоні віварію і не підлягала стресу (1-а група), у групі щурів, які були піддані стресу і отримували фізіологічний розчин (2-а група *placebo*) та в групі тварин, яким вводили ренорм (3-я група). Щурам ще однієї групи вводили гастроцепін (30 мг/кг внутрішньоочеревинно).

Вміст білка в досліджуваних препаратах визначали за методом Лоурі.

Отримані експериментальні дані обробляли методом варіаційної статистики за Стьюдентом з використанням критерію t .

У результаті проведених досліджень встановлено, що 24-годинна дія «соціального стресу» спричиняла появу нейродистрофічних уражень у слизовій оболонці шлунка. В середньому в одному шлунку реєстрували ($2,00 \pm 0,65$) виразки, ($0,63 \pm 0,26$) ерозії, ($0,38 \pm 0,18$) масивних крововиливів (табл. 1). Ерозивно-виразковий індекс у групі дослідних щурів був рівним 2,625.

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Таблиця 1

Вплив ренорму на нейродистрофічні ураження слизової оболонки шлунка у щурів, викликані методом «соціального стресу»

Показник ураженості	Контроль (n=10)	Дослід (n=10)	Ефект
Виразки (кількість на один шлунок)	2,00±0,65	0,88±0,48*	< на 56,0 % (P<0,05)
Ерозії (кількість на один шлунок)	0,63±0,26	0,75±0,31	> на 19,0 % (P>0,05)
Масивні крововиливи (кількість на один шлунок)	0,38±0,18	0,50±0,27	> на 31,6 % (P>0,05)
Площа масивних крововиливів (мм ²)	6,23±0,24	2,09±0,36**	< на 66,5 % (P<0,01)
Ерозивно-виразковий індекс	2,625	1,625**	< у 0,62 разу

Ренорм мав виражену цитопротективну дію на слизову оболонку шлунка. Під його дією утворення виразок в одному шлунку зменшувалося до (0,88±0,48), або на 56,0 %. На утворення ерозій ренорм достовірно не впливав. Що стосується масивних крововиливів, то за відсутності ефекту ренорму на їх кількість на один шлунок, площа масивних крововиливів була меншою порівняно з контролем на 66,5 %. Ерозивно-виразковий індекс у групі дослідних щурів був меншим порівняно з контролем у 0,62 разу і становив 1,625.

Ренорм суттєво зменшував ураженість тварин. У контрольній групі виразки були зареєстровані у 75,0 % тварин, у дослідній – у 37,5 %. Ерозії в контрольній групі були у 50,0 % щурів, у дослідній – у 40,0 %.

Той факт, що ренорм найкраще захищав слизову оболонку шлунка від виразок, свідчить про те, що препарату притаманні властивості антиоксиданту [1, 2]. Щоб перевірити це твердження, ми провели дослідження стану перекисного окислення ліпідів у слизовій оболонці шлунка щурів за вмістом малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, Шиффових основ (табл. 2). Встановлено, що під впливом ренорму відбувалося відновлення показників малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів до передстрессового стану, тобто базального його рівня. Найменше ренорм впливав на вміст Шиффових основ.

Отримані результати свідчать про те, що інтенсивність перекисного окислення ліпідів корелює з якісним складом нейродистрофічних уражень, викликаних методом «соціального стресу». Утворення крововиливів супроводжується збільшенням вмісту Шиффових основ. Навпаки, зменшення виразкоутворення супроводжується різким зменшенням або нормалізацією вмісту малонового діальдегіду.

При порівняльному дослідженні гастропротективної дії ренорму та гастроцепіну було встановлено, що гастроцепін зменшував утворення виразок на 100,0 %, ерозій – на 71,8 %, масивних крововиливів – на 90,0 %. Утворення краплинних крововиливів під дією гастроцепіну не змінювалось.

Таблиця 2

Вплив «соціального стресу» на перекисне окислення ліпідів у слизовій оболонці шлунка у щурів

Показник	Контроль (n=10)	«Соціальний стрес» (n=10)	Ренорм + «соціальний стрес» (n=10)
МДА (мкмоль/г білка)	0,210±0,060	0,447±0,007*	0,273±0,016**
Дієнові кон'югати (нмоль/мг білка)	0,220±0,080	0,469±0,020*	0,266±0,002**
Шиффові основи (ум. од.)	1,000±0,400	1,340±0,030	1,150±0,030

Примітки: * – P < 0,05 порівняно з контролем,

** – P < 0,05 порівняно з «соціальним стресом».

Наведені дані свідчать про те, що хоча ренорм в наших дослідженнях мав слабший гастропротективний ефект, ніж гастроцепін, цей ефект був досить значим: кількість виразок на один шлунок зменшувалась на 56 %. Враховуючи те, що ми досліджували профілактичну дію препаратів, не виключено, що лікувальна дія ренорму з урахуванням його антиоксидантних властивостей буде сильнішою.

Література

1. Мощич О.П., Гриценко О.М., Гужевська Н.С., Пилипчук В.С. Можливості використання лікувальних рослинних концентратів в терапевтичній практиці // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 1998. – Вип. 7. – С. 784-791.
2. Гриценко Е.Н. Растительные полисахариды и биологически активные вещества фенольной, лактонной и пиразолоновой природы в модельных системах и лекарственных средствах: Автореф. дисс. ... д-ра фармац. наук. – Харьков, 1990. – 43 с.

© Малий Ю.В., 2004
УДК 616.988.23-036.11:617.3-084

Ю.В. Малий

ОРТОПЕДИЧНА ПРОФІЛАКТИКА В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ПОЛІОМІЄЛІТУ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

Під час епідемії поліомієліту в Тернопільській області в середині XX сторіччя в результаті головним чином неправильного лікування в гострому і відновлювальному періоді залишилися багато дітей з деформаціями і контрактурами, для усунення яких довелося застосовувати складні й численні оперативні втручання. А при поліомієліті особливо важливо своєчасно вжити заходів, щоб уберегти хворих від тяжких наслідків. Ця робота має на меті нагадати лікарям основи профілактики каліцтва й уникнути помилок минулого, якщо виникнуть випадки захворювання на поліомієліт.

Поліомієліт, або дитячий спінальний параліч, чи передній гострий поліомієліт (*poliomyelitis acuta anterior*), або епідемічний дитячий параліч – хвороба Гейне-Медіна. Зазначені і загально-визнані назви характеризують це захворювання як ураження спинного мозку в дітей із переважними порушеннями в передніх рогах спинного мозку, як захворювання, що є епідемічним.

Збудником поліомієліту є ентеровірус, що передається за допомогою фекально-орального або крапельного механізму. У травний канал вірус проникає через рот. Можлива передача вірусу і через ушкоджену шкіру.

Захворювання частіше виникає в дітей у 2-3-річному віці, проте під час епідемій можуть занедужати діти старшого віку і навіть дорослі люди.

Під впливом вірусу поліомієліту настають тяжкі морфологічні зміни в спинному мозку хворого, переважно в передніх рогах, а також у парацентральному звивині головного мозку, IV шлуночку, середньому мозку і м'яких мозкових оболонках, міокарді, у травному каналі.

У м'язах спостерігаються вторинні зміни: атрофія і дегенерація. Атрофія характеризується скороченням (стисненням) волокон. При дегенерації є вакуолізація, некроз, розпад сарколеми, проліферація інтерстиціальної тканини і фіброз або жирове її заміщення.

У перебігу поліомієліту розрізняють декілька періодів. Початковий період, або препаралітична фаза характеризується загальною слабкістю, млявістю, поганим настроєм, відсутністю апетиту, у ряді випадків спостерігаються шлунково-кишкові розлади. Далі розрізняють: паралітичну; відновну; резидуальну фазу або період залишкових явищ.

Паралічі можуть розвиватися поступово, протягом 1-2 тижнів, або декількох годин чи першої доби захворювання.

Вони виникають у різноманітних відділах кінцівок, можуть бути ізольованими, множинними. У тяжких випадках параліч уражає м'язи кінцівок і тулуба. Ураження виникає асиметрично. На ногах м'язи уражаються частіше і глибше в проксимальних відділах, ніж у дистальних. На руках частіше уражаються дельтоподібний м'яз, а також дрібні м'язи кисті та пальців.

Порушення рівноваги м'язів є причиною утворення контрактур у гострому періоді поліомієліту. Розвиток контрактур і деформацій залежить від корінцевих болів у кінцівках, внаслідок чого дитина займає спокійніше положення. Ослаблення больових відчуттів досягається також, крім правильного положення в ліжку, за допомогою медикаментозних засобів. Є й механічні причини, які нерідко призводять до розвитку контрактур. Це дія ваги кінцівки або її сегментів на ослаблені м'язи (відвісання кисті, стопи, зовнішня ротація ноги й ін.), тиск ковдри на стопу, лежання хворого в м'якій постелі, що сприяє згинанню ніг у кульшових і колінних суглобах, а також підшовному згинанню в гомілковоступневому суглобі.

Незважаючи на розмаїтість деформацій, що виникають при поліомієліті, лікувально-профілактичні заходи насамперед повинні бути загальними. Дітям, хворим на поліомієліт, необхідне чисте повітря, гарні гігієнічні умови (обтирання теплою водою, загальні ванни), правильне раціональне харчування, медикаментозне лікування.

Комплексне лікування, що включає і кінезотерапію, при ушкодженнях периферичних нервів потребує встановлення точного діагнозу: визначити які нерви уражені, а також рівень і ступінь цього ураження. Лікування уражень периферичних нервів є компетенцією невропатологів. На перше місце має бути поставлене етіотропне лікування, якщо воно можливе. Медикаментозне лікування, фізіо- і кінезотерапія – обов'язкова складова частина лікувального комплексу. Парентерально вводять стрихнін, дибазол, прозерин, вітаміни групи В тощо, а також речовини з антихолінестеразною активністю – галантамін, інвазин й ін., для поліпшення нервово-м'язового кровопостачання.

Лікарю треба виявляти таку ж увагу психічному стану хворого, як і самому захворюванню. На початкових стадіях лікування треба створити в хворого бадьорість і спокій. Основним елементом лікування є роз'яснення хворому і батькам сутності недуги. Треба зуміти сказати їм правду і водно-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

час вселити в них почуття впевненості й надії. Лікарю треба говорити правду просто і зрозуміло, проте й переконливо. Але для цього лікар повинен вірити самому собі.

Метою ортопедичної профілактики в гострому періоді поліомієліту є запобігання розвитку контрактур і створення сприятливих умов для відновлення функції м'язів.

Атрофована м'язова тканина здатна до відновлення своєї маси і функції, у випадку ж її дегенерації відбуваються незворотні зміни. Саме в паралітичному і відновлювальному періоді треба відновлювати функцію м'язів і проводити профілактику ортопедичних деформацій.

Особливо згубною є відсутність профілактики при паралічі руки. У першу чергу необхідно надати паралізованій руці положення, що забезпечує спокій і найсприятливіші умови регенерації та відновлення провідності ушкодженого нерва і подальшої функції. Таким положенням є відведення плеча на 90° і зовнішня його ротація, згинання в лікті під прямим кутом, передпліччя в супінації, пальці розігнуті (мал. 1).

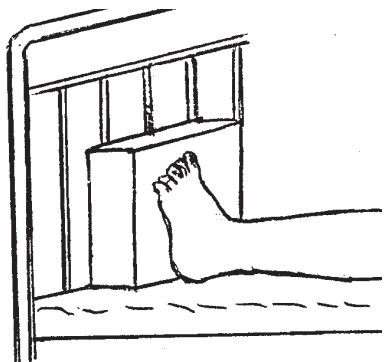
Хворий має лежати на цілком рівному, бажано жорсткому ліжку в положенні на спині з повністю розігнутими в суглобах кінцівками. Ноги мають бути випрямленими, а ступні мають перебувати під прямим кутом до гомілок. Це положення утримується за допомогою мішечків з піском, які укладаються по зовнішній поверхні стегон і гомілок. У такий спосіб запобігається зовнішній ротації кінцівки. До спинки ліжка ставлять ящик, яким утримується стопа в середньому положенні (мал. 2).

При ураженні м'язів спини або живота доцільно укласти дитину в гіпсове ліжечко, що здійснюється після попередньої корекції (мал. 3).

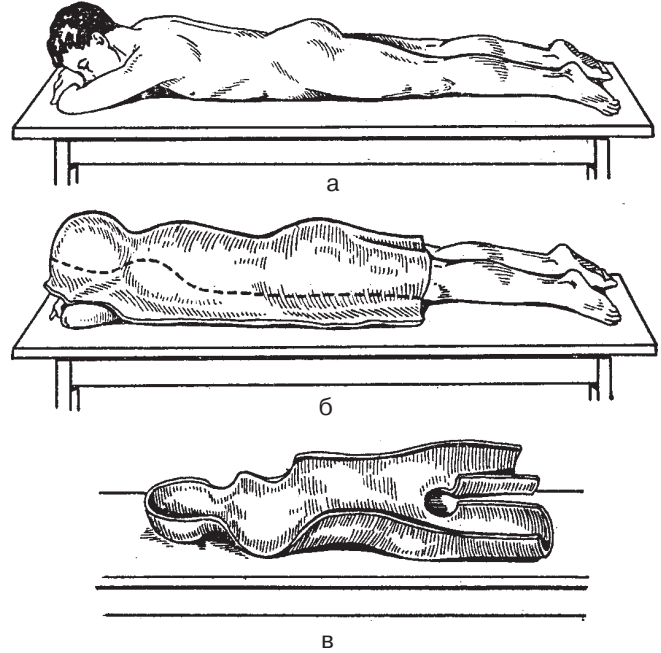
Завдання функціонального лікування дуже широкі. Воно може бути детоксикаційним, таким, що стимулює процеси регенерації, покращує трофіку, зменшує зрощення і контрактури. Використовують усю гаму фізичних чинників. Найбільшого поширення з-



Мал. 1. Фіксація руки шиною при паралічі дельтоподібного м'язу.



Мал. 2. Фіксація стопи за допомогою підставки.



Мал. 3. Виготовлення гіпсового ліжечка: а – укладка хворого; б – межа відрізання країв; в – готове гіпсове ліжечко.

поміж фізіотерапевтичних процедур набули загальні ванни, гарячі обгортання, фарадизація паралізованих м'язів, іоногальванізація йодидом калію, новокаїном й ін. З-поміж функціональних методів лікування найважливішими є лікувальна гімнастика, масаж, зокрема підводний. Іншим ефективним допоміжним засобом у цьому напрямку є електрогімнастика денервованих м'язів, яка уповільнює їх атрофію і дегенерацію.

Тривалість перебування дитини в ліжку залежить від поширеності і глибини уражених м'язів, а також від загального стану хворого. При ізольованих паралічах одного або декількох м'язів ніг можна дозволяти ходити через 2-3 міс., не припиняючи фіксації, якщо функція м'язів до цього часу не відновилась. Шину звичайно знімають, як тільки з'являться активні рухи з подоланням легкого опору.

Після закінчення лікування в гострий період в інфекційній лікарні значна частина хворих (40,0-62,2 %) потребує продовження лікування і тривалого спостереження. Для дітей у відновному періоді поліомієліту є мережа санаторіїв, де проводиться комплексне лікування. Мета усього комплексу лікування – створити умови для якомога швидшого відновлення функції паралізованих м'язів (УВЧ, діатермія, індуктотермія, іоногальванізація, озокерито- і парафінолікування, водо- і грязелікування, масаж і лікувальна гімнастика).

Таким чином, лікувальні заходи при поліомієліті повинні спрямовуватися на профілактику контрактур і деформацій, що виникають у гострому періоді недуги, якщо не проводиться правильне ортопедичне лікування. Для досягнення бажан-

них результатів треба, щоб у лікуванні хворих у гострому періоді брали участь три спеціалісти: інфекціоніст, невропатолог, ортопед. У гострий період після закінчення лікування,

яке проводиться в інфекційній лікарні, значна частина хворих потребує продовження лікування в поліклініках, школах-інтернатах, санаторіях.

Івахів О.Л., 2004
УДК 616.9

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз»

5-6 травня 2004 р. у мальовничому куточку Тернопілля на базі нового конгрес-центру Тернопільської медичної академії ім. І.Я. Горбачевського відбулися всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю і пленум Асоціації інфекціоністів України на тему «Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз». Тематика форуму вибрана не випадково. Адже протягом останніх десятиріч з'явилась низка раніше невідомих вірусних хвороб, суттєво змінилась тактика лікування хворих на ряд інфекцій, зокрема, на ті, що належать до так званих TORCH. Конференція викликала жвавий інтерес у лікарів різних спеціальностей. У роботі форуму взяло участь понад 260 інфекціоністів, акушер-гінекологів, педіатрів, терапевтів, у тому числі 37 докторів мед. наук, 42 кандидатів мед. наук.

Відкрив конференцію ректор медакадемії чл.-кор. АМН України, засл. діяч науки і техніки України, проф. Л.Я. Ковальчук. Він привітав учасників зібрання і побажав їм плідної роботи. У своєму виступі Л.Я. Ковальчук розповів про досягнення академії як у вдосконаленні навчання завдяки впровадженню нових технологій (мультимедійні та телекомунікаційні лекції, компакт-диски, комп'ютерні класи тощо), викладання англійською мовою для іноземних студентів, так і в поліпшенні надання висококваліфікованої медичної допомоги хворим у лікувально-діагностичному центрі академії. Від управління охорони здоров'я облдержадміністрації з вітальним словом до учасників форуму звернулась А.М. Грабовська.

Про підсумки роботи інфекційної служби в Україні у 2003 р. і шляхи її покращання доповіли проф. В.В. Гебеш, А.О. Руденко і С.О. Крамарев. Вони зазначили, що порівняно з 2002 р. зменшилась кількість захворювань на так звані «дитячі» інфекції у дорослих, покращилась діагностика вірусних гарячок, однак вдвічі зросла кількість зареєстрованих випадків завісної малярії, відзначено 385 випадків лептоспірозу, зросла захворюваність на ВІЛ/СНІД. Високою залишається летальність серед дітей від генералізованих форм менінгококової інфекції - 30,5 %, сепсису. Для поліпшення результатів діагностичної і лікувальної роботи необхідно впровадити стандарти і протоколи лікування хворих, затверджені

МОЗ. Мабуть, необхідно запровадити вакцинацію, хоча б груп ризику, проти менінгококової інфекції, гепатиту А.

Пізнавальною була доповідь проф. М.А. Андрейчина про сучасні досягнення у дослідженні етіології інфекційних хвороб. Висвітлено понад 30 інфекційних хвороб, збудники яких були відкриті протягом останніх 25 років. Дана їх епідеміологічна й клініко-патогенетична характеристика. Доповідач зробив висновок, що зі сучасних позицій науки й лікарської практики інфекційні хвороби треба розглядати як загальнобіологічну та інтегральну медичну проблему.

Проф. Л.І. Чернишова (Київ) зупинилась на дискусійних питаннях діагностики і лікування персистентних інфекцій у дітей. Вона зазначила, що в деяких випадках антитіла IgM можуть визначитися в крові понад 3 міс., а не тільки при гострій інфекції. Високочутливим є метод ланцюгової полімеразної реакції (ПЛР), але це його недолік. Оскільки на сьогодні немає препаратів, які б дали змогу організму повністю позбутися вірусу простого герпесу, доповідач вважає недоцільним призначати тривалі курси ацикловіру дітям. Для підсилення дії вітчизняного препарату герпевіру можна рекомендувати долучати гропрінозин, що дає змогу суттєво зменшити частоту рецидивів HSV-інфекції. Відзначено неприпустиму тактику лікування лише за високими титрами антитіл IgG до токсоплазм, особливо у дівчаток.

Призначення інтерферонів при інфекціях, для яких розроблена специфічна хіміотерапія, у більшості випадків не рекомендується у зв'язку з їх побічною дією. А застосування імуностимуляторів при EBV-інфекції може сприяти посиленню лімфопроліферативного синдрому.

Директор Українського центру профілактики та боротьби зі СНІДом МОЗ України проф. А.М. Щербінська (Київ) зупинилась на складній епідеміологічній обстановці щодо ВІЛ/СНІДу в Україні. Зараз найбільш несприятливою є ситуація в Одеській, Миколаївській, Дніпропетровській, Донецькій областях та в АР Крим. Серед інфікованих зростає кількість жінок. За 3 останніх роки за кошти держави проліковано лише 137 хворих. Проте постановою Кабінету Міністрів затверджено концепцію і Національну програму лікування хворих на СНІД на 5 років, для реалізації якої буде виділено 92 млн доларів США.

ПОДІЇ

Проф. А.Л. Гураль (Київ) охарактеризував епідеміологічні особливості розповсюдження гепатиту С в Україні. Результати серомоніторингу свідчать про широке розповсюдження ГС серед різних груп населення.

Докт. мед. наук А.О. Руденко (Київ) доповіла про роль герпесвірусів як асоціантів в етіології уражень нервової системи. Переконливо продемонстровано, що герпесвіруси як етіологічні чинники можуть поєднуватися один з одним, з бактеріями, хламідіями, грибами.

Директор Інституту дерматології та венерології АМН України проф. І.І. Мавров (Харків) проаналізував дані про динаміку захворюваності на хламідіоз; особливості збудника; вплив даної інфекції на вагітність, плід, новонароджених дітей; роль хламідій у патогенезі захворювань серцево-судинної та нервової системи, суглобів, очей, порушеннях репродуктивної функції.

Канд. мед. наук Н.А. Ларіонова (Київ) доповіла про сучасні погляди на патогенез і лікування хламідіозів, зокрема, у вагітних. Вона зазначила, що 2/3 жінок інфіковані хламідіями, проте не потребують лікування. Призначати терапію необхідно лише за наявності свіжого інфікування чи реактивації процесу.

Низка доповідей (докт. мед. наук А.Д. Вовк, проф. Л.В. Мороз, проф. І.А. Зайцев, доц. І.Я. Господарський) була присвячена проблемам лікування хворих на вірусні гепатити, поєданому перебігу їх з ВІЛ-інфекцією.

У ряді доповідей висвітлено нові досягнення в лікуванні грипу та гострих респіраторних захворювань. Так, проф. С.О. Крамарев (Київ) відзначив при грипі високу ефективність альгірему в комплексному лікуванні в дітей, проф. В.В. Гебеш (Київ) – арбідолу в дорослих хворих.

Проф. Н.О. Виноград (Львів) підняла питання про натуральну віспу. На її думку, необхідно відновити викладання в медичних вищих навчальних закладах питань, які пов'язані з цією інфекцією, а також привести у відповідність систему протиепідемічного захисту території на випадок виникнення захворювань.

Досвідом застосування вакцини варилікс™ (varilix™) у профілактиці та лікуванні VZV-інфекції у дорослих поділився канд. мед. наук І.С. Марков (Київ).

У рамках конференції відбувся сателітний симпозіум ЗАТ «Біофарма», присвячений застосуванню специфічних імуноглобулінів у комплексному лікуванні хворих на герпесвірусні хвороби та хламідіози. Доповіді зробили проф. А.Д. Руденко, А.О. Руденко, С.П. Писарева, С.О. Крамарев (Київ).

РІШЕННЯ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «ВІРУСНІ ХВОРОБИ. ТОКСОПЛАЗМОЗ. ХЛАМІДІОЗ»

1. На сучасному етапі боротьби з інфекційними хворобами вважати пріоритетними дослідження розповсюдження вірусних хвороб, токсоплазмозу і хламідіозу та широке використання в їх діагностиці імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції.

2. Добиватися апробації лікувальних препаратів на засадах доказової медицини і формулярної фармації. Відмовитись від призначення пацієнтам ліків, що не зареєстровані в Україні.

3. Рекомендувати завідувачам кафедр дорослих і дитячих інфекційних хвороб, головним обласним інфекціоністам й головним обласним дитячим інфекціоністам включити в навчальний процес і семінари інформацію про недавно відкриті інфекційні хвороби та рекомендації щодо проведення відповідних протиепідемічних, діагностичних і лікувальних заходів.

4. Поліпшити співпрацю Асоціації інфекціоністів України з Українським науково-медичним товариством дерматовенерологів та Асоціацією акушер-гінекологів щодо інфекційних хвороб, які складають спільний інтерес цих професійних об'єднань.

5. Вважати перспективним аерозольне застосування препаратів інтерферону при гострих респіраторних захворюваннях, дальший пошук високоактивних індукторів ендogenous інтерфероноутворення, ширше впровадження у практику специфічних імуноглобулінів.

6. Звернути увагу інфекціоністів і гінекологів на гіпердіагностику TORCH-інфекцій у вагітних та часте безпідставне призначення етіотропної терапії. Добиватися раннього обстеження жінок з обтяженим акушерським анамнезом і всебічного клініко-лабораторного обґрунтування доцільності лікування та вибору відповідних медикаментів.

7. Повторно звернутись до Міністерства охорони здоров'я з проханням видати наказ про регламентацію і вдосконалення роботи інфекціоністів та зміцнення матеріально-технічної бази, в якому будуть враховані сучасна епідеміологічна ситуація та досвід боротьби з інфекційними хворобами.

8. Вважати неприпустимими вилучення спеціальності інфекціоніста і дитячого інфекціоніста з переліку основних медичних спеціальностей, ліквідацію інтернатури з інфекційних хвороб та надіслати відповідного листа в МОЗ України. Закликати МОЗ до тіснішої співпраці з Асоціацією інфекціоністів України.

9. Зберегти систему післядипломної освіти зі спеціальності інфекційні хвороби та дитячі інфекційні хвороби. Посилити контроль за якістю підготовки спеціалістів на кафедрах інфекційних хвороб.

10. Прийняти фірму «ДіаПрофМед» до Асоціації інфекціоністів України як її колективного члена.

11. Наступну науково-практичну конференцію і Пленум інфекціоністів України провести в травні 2005 р. у м. Тернопіль на тему «Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб».

12. У вересні 2005 р. в м. Чернівці провести науково-практичну конференцію Асоціації інфекціоністів України на тему: «Інфекційні хвороби на межі тисячоліть».

Доц. Івахів О.Л. (м. Тернопіль).

Біокорегуючий ентеросорбент нового покоління!

СИЛІКС ПОРОШОК 12 г

(діоксид кремнію)



Дієвий засіб для невідкладної допомоги при:

- ✦ отруєннях
- ✦ інтоксикаціях
- ✦ запальних процесах
- ✦ ранах і травмах
- ✦ екологічних і техногенних катастрофах

Дія препарату:

- ❖ сорбує холестерин, імунні та алергічні комплекси, гальмує агрегацію тромбоцитів
- ❖ може бути матрицею для інших лікарських засобів
- ❖ зменшує явища запалення
- ❖ покращує регенерацію тканин
- ❖ кровоспинний та знезаражувальний ефект
- ❖ покращує біодоступність їжі та лікарських засобів

Унікальність:

- швидкий терапевтичний ефект
- зручна форма
- низька ціна
- може призначатися як немовлятам, так і людям похилого віку

Безпечність:

абсолютно не шкідливий та не отруйний

ЗАТ "БІОФАРМА"

03038, м. Київ, вул. Амосова, 9

З питань закупівель: тел./факс (044) 261-1539; 275-1604; 275-6104

За додатковою інформацією: (044) 269-2193

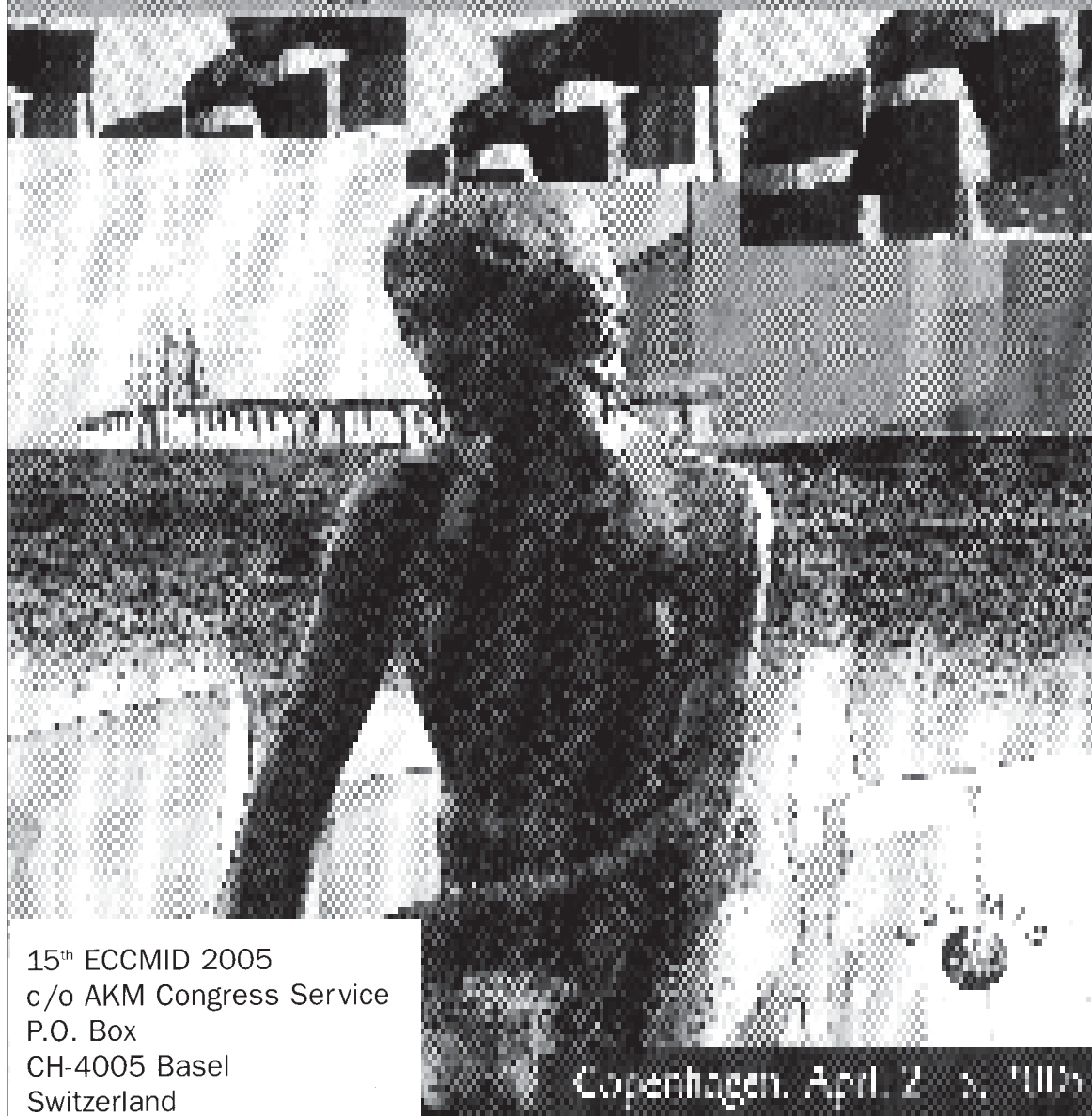
Реєстраційний номер: P.07.02./05110

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, хіміотерапевтичні 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

3'2004

3'2004

ISSN 1681-2727

Науково-практичний медичний журнал

ISSN 1681-2727

- Марсельська гарячка
- Вірусні гепатити
- Лептоспіроз
- Герпесвірусні енцефаліти
- Гострі кишкові інфекції
- Туберкульоз
- Сепсис

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

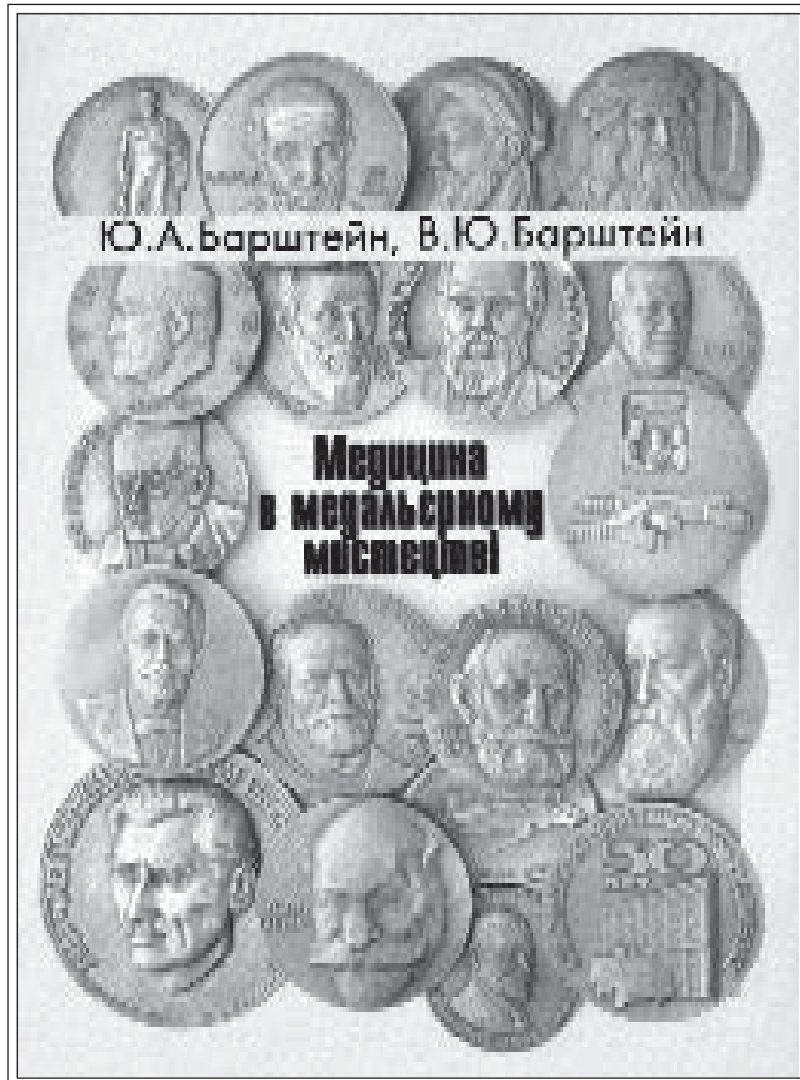
INFECTIOUS DISEASES

3'2004

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.

THE UNIVERSITY OF THE STATE OF NEW YORK
OFFICE OF THE STATE CLERK

[illegible]

Age Group	Percentage of Respondents
18-29	85%
30-39	75%
40-49	70%
50-59	70%
60-69	75%
70-79	65%
80+	70%

1



1



1

10



Таблицу закончить

11 22 72 (11/11/11) 11 11